SCHUTZIMPFUNGEN

SCHUTZIMPFUNGEN

HERAUSGEGEBEN VON

PROF DR MED HEINZ SPIESS

GÖTTINGEN

Unter Mitarbeit von

Prof Dr F Hansen Düsseldorf
Reg Med Direktor Dr K Petzelt Hannover Prof Dr W Schäfer Nürnberg
Dr R Schindler Hamburg Prof Dr H Spiess Göttingen
Doz Dr O Vivell Freiburg/Brsg Priv Doz Dr H Wiesener Berlin
Ob Med Rat Dr habil R Wohlrab Hannover

MIT 41 ZUM TEIL MEHRFARBIGEN ABBILDUNGEN



1958

GEORG THIEME VERLAG STUTTGART

HERRN PROFESSOR

DR. MED. DR. MED. H. C. HANS KLEINSCHMIDT

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Satz und Druck Sudd tsch Ve l g st lt u d Druck GmbH L dw g burg

Vorwort

Der Siegeszug der Chemotherapie hat die Bedeutung der Impfprophylaxe wenig verringert Trotzdem laßt die Impfbereitschaft hierzulande — im Vergleich zu der in skandinavischen Landern zum Beispiel — manchen Wunsch offen Die Zuruckhaltung ist mitbegrundet in der mangelhaften Aufklarung der Bevolkerung uber den Wert der Impfungen Aber auch dem Arzt wird es schwer sich aus dem Fur und Wider in Einzelveroffentlichungen ein eigenes Urteil zu bilden das fur die Beratung voraus zusetzen ist Die immer wiederkehrenden Fragen aus dem Kreise praktischer Arzte ließen bereits vor einigen Jahren den Plan zu vorliegendem Buch entstehen Auch heute noch ist eine große Anzahl von Fragen besonders die Impfstoffherstellung und Standardisierung betreffend in Fluß Trotzdem scheint uns die Zeit jetzt reif zu kritischer Darstellung der gebrauchlichen Impfungen die meistens bereits uberzeu gend beurteilt sind allerdings durch unerwunschte Komplikationen auch Anlaß zu Einwanden geben Damit die Beurteilung fachkundig geschehe sind die Einzel impfungen von Sachkennern selbstverantwortlich bearbeitet worden Es war dabei unser Bestreben die Grundlagen Durchfuhrung und Wirkung besonders aber auch die Nebenwirkungen und Komplikationen von Impfmaßnahmen beim Menschen kritisch zu betrachten und daraus Indikation und Gegenindikation objektiv abzugrenzen Dazu reicht eine kompendienhafte Darstellung nicht aus eine jedem Impfkapitel angeschlossene Zusammenfassung soll eine schnelle Orientierung ermoglichen Wir haben uns bemuht durch Literaturhinweise mit raumsparenden Zahlen das Nach schlagen im Detail zu erleichtern Lehrbuchmaßig nicht Erforderliches wurde in Klein druck gesetzt

Fur die Unterstutzung unserer Bemuhungen und seinen Rat gebuhrt meinem ver ehrten Lehrer Herrn Prof Dr Dr h c H Kleinschmidt besonderer Dank Herzlich danke ich auch Herrn Prof Dr G Joppich Direktor der Universitats Kinderklinik Gottingen fur die Forderung des Buches

Der Hoffnung daß unsere Arbeit zur Aufklarung von Wert und Nebenwirkungen Indikation und Einwanden beitragen moge schließe ich den Wunsch an daß die Lander und Versicherungstrager zunehmend fur die prophylaktische Medizin also auch fur die Impfprophylaxe sich einzusetzen bereit sind

Gottingen im November 1957 H Spiess

INHALT

Schutzimpfung und Immunität

von H. Spiess

Die Diphtherieschutzimpfung

von H. Wiesener

Die Tetanusschutzimpfung

von F. Hansen

AUTORENVERZEICHNIS

Prof Dr med habil F Hansen Oberarzt der Kinderklinik der Med Akademie Dusseldorf

Regierungsmedizinaldirektor Dr K Petzelt Sozialministerium Hannover*

Prof Dr med W Schafer Vorstand des Hygieneinstitutes Nurnberg

Dr med vet R Schindler Leiter der Veterinarmedizinischen Abteilung im Tropeninstitut Hamburg

Prof Dr med H Spiess Oberarzt an der Univ Kinderklinik Gottingen

Dozent Dr med O Vivell Univ Kinderklinik Freiburg

Privatdozent Dr med H Wiesener Oberarzt an der Kinderklinik der Freien Universitat Berlin

Obermedizinalrat Dr habil R. Wohlrab Leiter der Landesimpfanstalt und des Medizinal untersuchungsamtes Hannover

---

* Juristische Beratung Verwaltungsgerichtsrat H Hohberg Landesverwaltungsgericht Hannover

INHALT

Schutzimpfung und Immunität

von H. Spiess

Die Diphtherieschutzimpfung

von H. Wiesener

Die Tetanusschutzimpfung

von F. Hansen

Die Keuchhustenschutzimpfung

von F Hansen

Die Scharlachschutzimpfung

von H Wiesener

Die Tuberkuloseschutzimpfung

von H Spiess

Die Typhus und Paratyphusschutzimpfung

von W Schafer

Die Pockenschutzimpfung

von R Wohlrab

Tollwutschutzimpfung

von R. Schindler

Die Poliomyelitisschutzimpfung

von O. Vivell

Die Schutzimpfung gegen Grippe und Adenosvirusinfektionen

von O Vivell

Immunisierung gegen Masern Röteln Windpocken Mumps und Hepatitis

von H Spiess

Die Flecktyphusschutzimpfung

von R Wohlrab

Impfungen gegen Krankheiten in außereuropäischen Ländern

von W. Schäfer

Kombinierte Schutzimpfung. Impfplan und Hinweise zur Verhütung von Impfschäden

von F. Hansen und H. Spiess

Staat und Impfung

von K. Petzelt

A. Impfung und Verfassung

B. Die Pockenschutzimpfung

C Allgemeines

Anhang

SCHUTZIMPFUNG UND IMMUNITAT

von H Spiess

Historischer Uberblick

Der Grundgedanke zur Schutzimpfung entstammt der jahrtausendealten Erfahrung daß Infektionskrankheiten und Vergiftungen einen Schutz gegen spatere Infektionen und Gifteinwirkungen hinterlassen konnen Die Nachahmung der naturlichen durch die kunstliche Infektion zur Erzeugung eines spezifischen Schutzes gegen Erkran kung war schon um das 9 Jahrhundert nach Christus bei den Chinesen bekannt Sie fuhrten bereits die kunstliche Variolation durch die sich weithin uber Asien aus breitete (1) In Indien wurde die bei den Chinesen ubliche Variolation durch Ein bringen von Pockenschorf in die Nase von Kindern schon damals durch die Schnitt impfung ersetzt (2)

Die Vakzination (von vacca = die Kuh) grundet sich auf eine Volksbeobachtung daß der Blatternausschlag am Kuheuter der auf die Hande von Melkern uberging und zu lokaler Geschwursbildung fuhrte einen Schutz gegen die Pockenkrankheit hinterließ Im 18 Jahrhundert wurden von Laien Impfungen mit Kuhpockenausschlag durchgefuhrt und daruber berichtet (1768) Aber dem englischen praktischen Arzt *Eduard Jenner* (3) gebuhrt das Verdienst durch exakte Untersuchungen nachgewiesen zu haben daß eine Impfung mit Kuhpockenblaseninhalt gegen die echte Pockenerkrankung schutzt Er prufte 1796 die Vakzinationswirkung bei einem achtjahrigen Jungen durch Verimpfung von Kuhpockenvirus mittels zweier Hautschnitte Die etwa 6 Wochen spater durchgefuhrte virulente Prufinfektion mit inokuliertem Pockenblasen inhalt eines Kranken ging nicht an Ein daruber verfaßtes Manuskript wurde ihm von der Londoner Ärztegesellschaft zunachst wieder zuruckgeschickt Nach der bald folgenden Bekanntgabe verbreitete sich die Kuhpockenimpfung sehr schnell Sie ist fur viele Impfversuche das vorbildliche Modell gewesen

Pasteur gelang 1881 die experimentelle Anthraxschutzimpfung und in den fol genden Jahren die Entwicklung eines wirksamen Tollwutimpfstoffes Sein Schuler *Haffkine* entwickelte 1892 ein Impfverfahren gegen die Cholera mit lebenden Er regern. *Calagnis Koch v Behring Calmette* u *Guerin* verdanken wir die wesent liche Entwicklung der Tuberkuloseschutzimpfung Zur gleichen Zeit entstand auch die Typhusschutzimpfung *Pfeiffer* u *Kolle* verwendeten hierfur 1896 erstmals einen Impfstoff mit hitzegetoteten Erregern

Behring u *Kitasato* gelang 1890 (4) der Nachweis der Diphtherie und Tetanus antitoxinschutzwirkung im Meerschweinchenversuch Ein Jahr spater erhielt der erste Patient Diphtherie Hammelserum wogegen die Tetanusserumbehandlung zunachst erst fur Tiere verwendet wurde *v Behring* stellte auch bereits Toxin Antitoxingemische her und empfahl sie zur aktiven Schutzimpfung Die Einfuhrung der Toxinabschwa

chung durch Formalinzugabe ist *Salkowski* und *Glenny* zu verdanken der durch Formalin veranderte Toxinrest wird als Toxoid *(Ehrlich)* oder nach *Ramon* als Anatoxin bezeichnet

1918/1919 ist sowohl in Frankreich als auch in Deutschland die prophylaktische Wirkung des Masernrekonvaleszentenserums erkannt worden 1929 wurde ein inaktivierter Gelbfieberimpfstoff und bald darauf die Keuchhustenvakzine mit Phase I Kulturen entwickelt um die wichtigsten zu nennen

Von den virushaltigen Impfstoffen haben in letzter Zeit besonders die Mumps Grippe und Poliomyelitisvakzinen an Bedeutung gewonnen Die Entwicklung der beiden letztgenannten Impfstoffe ist durch die Arbeiten von *Enders* und *Salk* sehr gefordert worden

Begriff und Prinzip der Schutzimpfung

Unter Schutzimpfung versteht man im ursprunglichen Sprachgebrauch *die aktive Immunisierung* Ihr liegt die alte Erfahrung zugrunde daß eine uberstandene Infektionskrankheit oder — wie wir heute wissen — auch die inapparente Infektion einen Schutz gegen spatere gleichartige Infektionen hinterlassen kann Mit der aktiven Schutzimpfung sucht man eine fur den Korper harmlose Auseinandersetzung mit den lebenden abgeschwachten modifizierten oder abgetoteten Krankheitserregern bzw deren Stoffwechselprodukten zu ermoglichen Die dadurch erzielte Antikorper bzw Antitoxinbildung und die gewonnene Bereitschaft zu schneller Antikorperproduktion soll bei spaterer Infektion die Erkrankung verhuten oder zumindest abschwachen

Da manche Krankheiten keinen Schutz gegen nachfolgende Infektionen mit demselben Erreger hinterlassen ist die Zahl der Infektionskrankheiten gegen die eine Schutzimpfung moglich ist naturlicherweise begrenzt

Obwohl man ursprunglich als *Vakzination* die Pockenimpfung und als *Vakzine* den dazugehorigen Impfstoff bezeichnete sind beide Bezeichnungen im allgemeinen Sprachgebrauch fur die aktive Schutzimpfung und die dazugehorigen Impfstoffe ubernommen worden

Die in der Humanmedizin angewendeten aktiven Schutzimpfungen werden in den folgenden Kapiteln besprochen Die Schutzimpfung gegen Diphtherie Tetanus Scharlach Keuchhusten Tuberkulose Typhus und Paratyphus gegen Pocken Tollwut Mumps Poliomyelitis Grippe Gelbfieber Fleckfieber Cholera und Pest Daruber hinaus sind noch *Impfstoffe gegen Coli* und *Kokkeninfektionen Gasbrand M Bang* Anthrax Tularamie Q Fieber und verschiedene Tierkrankheiten entwickelt worden

Als *Impfmethoden* fur die aktive Immunisierung sind die selten benutzte orale Impfstoffapplikation die Skarifikation die Stichelung wie die intrakutane subkutane und intramuskulare Injektion gebrauchlich

Die passive Immunisierung beruht auf einem ganz anderen Prinzip als die aktive Schutzimpfung Es werden Antikorper von einem Spender der infiziert erkrankt oder vakziniert war ubertragen ohne daß der zu Schutzende aktiv zur Antikorperbildung beigetragen hat

Es ist *Busson* (1) zuzugeben daß die Bezeichnung Schutzimpfung" fur die aktive Schutzimpfung reserviert bleiben sollte denn unter Impfung verstand man ja ur

sprünglich die durch künstliche Antigenzufuhr aktiv angeregte Immunisierung. Da es sich sowohl bei der aktiven wie passiven Immunisierung um prophylaktische Maßnahmen handelt („Impfprophylaxe"), ist der Begriff „Impfung" indessen im allgemeinen Sprachgebrauch so erweitert worden, daß von einer aktiven und — bei prophylaktischer Serumgabe — der passiven Schutzimpfung gesprochen wird. R. *Müller* (Mikrobiologie 1950) unterscheidet dazu die passive Schutzimpfung von der passiven Heilimpfung.

Die passive Immunisierung kann durch homologe oder heterologe Antikörper bzw. Antitoxine erfolgen.

Homologe Antikörper werden diaplazentar, durch das mütterliche Kolostrum oder durch Blut, Serum bzw. das daraus gewonnene Gammaglobulin übertragen.

Heterologe Antikörper sind in den üblichen Immunseren von Pferd, Rind und Hammel enthalten.

Es gibt *nativ* und fermentativ *gereinigtes* Serum (z. B. Fermoserum, Aphylaktoserum), deren Konzentration an Antitoxin pro ccm vielfach gesteigert ist. Diphtherie- und Tetanus-Sera vom Pferd werden gereinigt als Fermoserum geliefert. Bei ihrer Herstellung werden die nicht antitoxisch wirkenden Serumeiweißstoffe durch fermentative Aufspaltung entfernt, dadurch das artfremde antigenwirksame Tierserumeiweiß verringert und die Möglichkeit der Sensibilisierung durch heterologes Serumeiweiß und die demzufolge bei späterer Injektion gleichen Tierserums bestehende Gefahr der Serumkrankheit oder Anaphylaxie vermindert. Außerdem ist die Viskosität durch die fermentative Reinigung des Serums reduziert. Dadurch werden Injektion und Resorption des Serums begünstigt. *Man beachte für die Sera die markierten Verfallsdaten, die Aufbewahrung im Kühlschrank und die schriftliche Bescheinigung der Serumgabe!*

Serumarten. Es gibt antitoxisch, antibakteriell und gegen Virusinfektionen wirkendes Serum. Außer dem Diphtherie- und Tetanusserum sind noch antitoxisches Botulismus-, Gasödem-, Typhus-, Cholera-, Dysenterie-, Coli- und Scharlach-Serum verfügbar. Die Wirkung der letztgenannten Sera ist — wie auch beim Schlangenserum (polyvalentes Schlangenserum Behringwerke) — so sehr auf den therapeutischen Einsatz abgestellt, daß sie im Rahmen des Buches nicht besprochen werden. Zudem hat sich die prophylaktische Anwendung des Scharlachserums nicht bewährt.

Von den antibakteriellen Sera sind nur noch das Milzbrand-, Leptospirose- und Rotlauf-Serum zu nennen; die in der Zeit vor der Chemotherapie verwendeten Kokkensera sind nicht mehr von Bedeutung.

Antivirussera können als Erwachsenenserum und Rekonvaleszentenserum verwendet und als Hyperimmunserum von künstlich immunisierten Personen gewonnen werden. Sie werden in der Prophylaxe gegen Masern, Röteln, infektiöse Hepatitis, Mumps und Poliomyelitis eingesetzt.

Die passive Antivirus-Prophylaxe wird heutzutage meistens nicht mehr mit Serum, sondern mit Gammaglobulin durchgeführt.

Unterschiede zwischen aktiver und passiver Immunisierung. Mit der aktiven Schutzimpfung ist als *Vorteil vor der passiven Immunisierung* ein langer dauernder, jahre- bis jahrzehntelang anhaltender Schutz zu erzielen. Bei Wiederimpfung oder eintretender spezifischer Infektion ist mit einer in Stunden bis Tagen folgenden Erhöhung des Antikörperspiegels im Blut zu rechnen (Booster-Effekt). Der *Nachteil*

der aktiven Schutzimpfung gegenüber der passiven Immunisierung ist durch die *langsame* Bildung der Antikörper gegeben

Der Vorteil der passiven Immunisierung gegenüber der aktiven Schutzimpfung besteht in der *sofortigen* Verfügbarkeit des Antikörpers der wesentliche *Nachteil* liegt in der relativ kurzen Wirkungsdauer

Demzufolge ist die *Indikation* für die aktive und passive Immunisierung verschieden Mit der aktiven Schutzimpfung wird der möglichst frühzeitig erworbene und langdauernde Schutz vor möglichen Infektionskrankheiten angestrebt Dagegen dient die passive Immunisierung dem Schutz bei akuter Infektionsgefahr oder bei bereits eingetretener Infektion zur Abschwächung der Erkrankung bzw zur Toxinneutralisation

Immunität

Als Immunität wird der Zustand der Unempfindlichkeit bezeichnet Im praktischen Gebrauch ist die Immunität jedoch zum relativen Begriff geworden sie kann vollkommenen Schutz bedeuten wie in der Regel nach Masern und Windpocken umschließt aber auch verschiedene Abstufungen der spezifischen Abwehr gegen Infektionskrankheiten Trotz vieler Einzelkenntnisse die überwiegend im Tierversuch und in vitro gewonnen wurden sind letztlich Ursache und Wirkung der Immunität noch unbekannt

Während man in den angloamerikanischen Ländern den Schutz gegen Infektionen allgemein als Immunität bezeichnet worunter die natürliche die aktiv und passiv erworbene Immunität verstanden wird ist in der deutschen Literatur seit langem auf die Abtrennung des Begriffs der natürlichen Resistenz (natürliche Immunität) von der erworbenen Immunität Wert gelegt worden Das erscheint aus didaktischen Gründen richtig

Natürliche Resistenz

Die natürliche Resistenz ist individuell verschieden und veränderlich Ihre Stärke kann vom absoluten bis zum geringen Schutz abgestuft sein *Sie unterscheidet sich von der erworbenen Immunität durch den anlagebedingten und nicht infolge vorangegangener natürlicher oder künstlicher Infektion und Antigenreaktion gebildeten Schutz* Die natürlich vorhandene Resistenz wird mitbestimmt durch Art Erbanlage Alter und verschiedene dispositionelle Einflüsse wie Mangelernährung körperliche Belastung klimatische und andere schädigende Einwirkungen von außen

Durch Kreuzung der überlebenden Tiere nach einer überstandenen Infektionskrankheit lassen sich experimentell resistente Populationen herauszüchten Auch die durch langdauernde Selektion entstandene Rassenresistenz ist angeboren vorhanden

Außer einer artspezifischen Resistenz die manche Autoren von der natürlichen Resistenz abzutrennen suchen gibt es eine zellspezifische Resistenz bzw in der Umkehr eine zellspezifische Empfänglichkeit Das wird u a bei den neurotropen Viruskrankheiten deutlich

Die *Empfänglichkeit* für eine Infektion und die Schwere der entstehenden Er

krankung sind also primär abhängig von der natürlichen Abwehrkraft des betroffenen Individuums. Der Mensch ist z. B. absolut empfänglich für Masern, Pocken und Windpocken, nur bei bestimmter Disposition aber für Typhus und garnicht für manche Erreger von Tierseuchen. Sicher ist die Empfänglichkeit des Menschen für manche Infektionskrankheiten nur scheinbar gering, da schon frühzeitig eine *inapparente Infektion* ohne äußere Krankheitszeichen oder eine *latente Infektion* ohne charakteristische Krankheitssymptome abgelaufen ist und zur stillen Feiung (v. *Pfaundler*) geführt hat. Das gilt besonders für Viruskrankheiten.

Die Empfänglichkeit ist aber nicht nur abhängig von der Beschaffenheit des befallenen Organismus, sondern auch von der *Infektiosität* des Erregers, d. h. seiner Fähigkeit, in den Wirtsorganismus einzudringen und sich dann zu vermehren. Die als *Virulenz* bezeichnete Vermehrungsfähigkeit der Mikroorganismen im Wirtsgewebe ist wiederum abhängig von der Antigenstruktur der Bakterien und soll an bestimmte Substrate, z. B. Polysaccharide in Pneumokokkenkapseln, O- und Vi-Antigene der Typhusbazillen und den Cordfaktor der Tuberkelbakterien gebunden sein. Letzteres kann sicher nicht allgemein gültig sein, denn auch der schwach virulente BCG kann den Cordfaktor zeigen. Daß die Virulenzstoffe eine chemische Affinität zur Zelloberfläche besitzen und als haptophore Gruppen im Sinne *Ehrlichs* mit den Rezeptorgruppen der Zelloberfläche reagieren, wird diskutiert (5).

Die *Pathogenität* eines Mikroorganismus setzt wohl seine Virulenz voraus, ist aber abhängig von der Empfänglichkeit des Infizierten und dessen Bereitschaft, mit Krankheitssymptomen zu reagieren. Somit kann ein Erreger virulent und pathogen sein, er kann aber auch trotz erhaltener Virulenz apathogen wirken. Ein solches Bakterium, das noch eine deutliche Virulenz und Pathogenität für bestimmte Mausearten besitzt, wird z. B. als apathogener Impfkeim (Vole-Bazillus) zur Impfung beim Menschen benutzt.

Die Ursache der natürlichen Resistenz ist unbekannt. Eine Reihe von Einzelmechanismen, zu denen die Schutzwirkung und Reaktion der Epitheldecke und von Absonderungen der Haut, Schleimhaut und Drüsen wie die des Blutes gehören, ist eingehend studiert worden. Es bleibt jedoch die Frage noch unbeantwortet, ob die humorale oder zellulare Abwehr bedeutender ist und in welcher Beziehung sie zueinander stehen.

Die Zellulartheorie wurde von dem russischen Zoologen *Metschnikoff* vertreten. Für die Bedeutung der zellularen Abwehrkräfte gibt es eine Reihe von Hinweisen (6), im Vordergrund steht die Aktion der Phagozyten.

Für die Bedeutung der Phagozytose werden die Leukozytenmobilisation bei bakteriellen Infekten und die Relation zwischen Phagozytosefähigkeit und Resistenz eines Organismus angeführt. Ferner spricht für die Bedeutung der zellularen Abwehr, daß die Bakterienvernichtung in den Zellen erfolgt.

Die Bedeutung humoraler Abwehrkräfte wurde bereits von *Behring* (8) durch einen relativ thermostabilen, für Anthraxbazillen bakteriziden Wirkstoff *(Lysin)* nachgewiesen. *Wright* u. *Douglas* (9) bestätigten einen im Serum vorkommenden thermolabilen Wirkstoff, der die Phagozytose von Bakterien begünstigte; sie nannten ihn *Opsonin*. *Neufeld* u. *Rimpau* (10) wiesen durch Immunisierung veränderliche *Bakteriotropine* nach.

Erst in letzter Zeit ist von *Pillemer* u. Mitarb. (11) bei der Untersuchung der mit der natürlichen Resistenz in Zusammenhang stehenden vier Komplementkomponenten ein Wirkstoff im Plasma entdeckt worden, der *Properdin* genannt wurde. Es handelt sich um ein Globulin mit einer Plasmakonzentration von etwa 0,002% des Serumproteingehaltes.

Das durch Adsorption an Zymosan zu gewinnende Serum Properdin zeigt in Ver bindung mit dem Komplementkomplex in vitro eine bakterizide und virusneutrali sierende Wirkung Durch halbstundiges Erhitzen auf 56° C wird das Properdin zer stort *Im Rattenplasma ist ein Vielfaches des Wirkstoffes als im Plasma von Menschen* vorhanden Die Abstufung im Properdingehalt des Plasmas verschiedener Tiere soll etwa mit dem Grade ihrer naturlichen Resistenz gegen Infektionen ubereinstim men eine Resistenzminderung durch Strahlenschaden durch Properdininjektionen ausgeglichen und Toxine gebunden werden konnen Noch sind die Untersuchungen hieruber aber nicht abgeschlossen und allgemein anerkannt

Die erworbene Immunitat

Immunitat kann aktiv durch eigene Antikorperbildung erworben oder durch die in einem anderen Organismus aktiv gebildeten Antikorper passiv ubertragen werden

Die aktive Immunisierung

wirkt auf Grund einer Antigen Antikorper bzw Toxin Antitoxin Reaktion Sie tritt individuell verschiedengradig nach naturlicher Infektion wie nach kunstlicher Imp fung auf

Ein Antigen muß sowohl die Antikorperbildung verursachen als auch mit dem Antikorper spezifisch reagieren konnen Vermag es spezifisch zu reagieren jedoch keine Antikorperbildung anzuregen so wird es als *Hapten* (Halbantigen) bezeichnet Vollantigene konnen fur manche Tiere als Halbantigene wirken und umgekehrt außerdem kann das Hapten durch Eiweiß zum Vollantigen komplettiert werden

Die *Impfantigene* sind immer Antigengemische Mikrobielle Antigene bestehen aus Eiweißen (Proteine und Nukleoproteide) Polysacchariden Lipoiden und Fetten die in bestimmten Bindungen und raumlichen Anordnungen vorkommen *(H Schmidt* [7]) Bakterientoxine so auch das Formoltoxoid sind starke Antigene

Als Impfstoffe kommen die Mikroorganismen (lebend modifiziert inaktiviert oder abgetotet) oder besonders praparierte Abscheidungsprodukte davon zur Anwendung Zur Impfung mit Lebendvakzine dienen naturlich vorkommende apathogene oder durch Zuchtung (Passagen Adaptation) apathogen gewordene Bakterien und Viren Die Inaktivierung der Impfstoffe kann mit verschiedenen physikalischen und chemi schen Methoden vorgenommen werden sie erfolgt meistens durch Warme Phenol oder Formalineinwirkung

Unverandertes Toxin kann als Impfstoff nicht verwendet werden es sei denn in vielen kleinen Einzelgaben So war die Gewinnung und Einfuhrung des durch Warme mehrwochige Aufbewahrung und Formalinzugabe entgifteten Toxins das als *Toxoid* oder Anatoxin bezeichnet wird ein willkommener Fortschritt Denn obwohl ohne Giftwirkung bleibt die immunisierende und die antitoxinbindende Fahigkeit des Toxoids erhalten

Zur Verbesserung und Verlangerung der Immunisierung sind die Impfantigene an Aluminiumhydroxyd Tapioca Kalzium und Magnesiumsalze adsorbiert worden

man spricht von *Adsorbatimpfstoffen* Für Aluminium Diphtherietoxoid ist die protrahierende $Al(OH)_3$ Wirkung experimentell durch verschiedenzeitige Exzision der Injektionsstellen nachgewiesen worden (21) Mit zunehmender Adsorbtionsdauer nehmen die aus einem Diphtherie-Adsorbatimpfstoff eluierbaren Mengen von Diphtherietoxoid ab wobei gleichzeitig die immunisierende Wirkung ansteigt (22)

Die Bildung von Antikörpern Nach Untersuchungen mit Ultrazentrifuge und Serumelektrophorese haben *Antikörper* Globulincharakter Der Hauptteil der Antikörper findet sich in der Fraktion II des menschlichen Gammaglobulins Zwischen Anstieg des Antikörpertiters und dem Zuwachs an neugebildetem Globulin besteht aber bei der Immunisierung keine Proportionalität (12) Bei dem durch Diphtherie und Tetanusimmunisierung von Rind und Pferd gebildeten Globulin tritt eine normalerweise im Serum dieser Tiere fehlende T Globulinfraktion auf daneben soll eine antitoxinhaltige Betaglobulinfraktion vorkommen (s 7)

Entsprechend der Vielzahl von Antigenen werden verschiedene Antikörper gebildet, die sich nach *Ramons* (13) Untersuchungen mit Mehrfachimpfstoffen nicht ungünstig beeinflussen (s Konkurrenz von Antigenen S 10)

Die Antikörperbildung ist selbstverständlich abhängig von der Art des Antigens Durch den andersartigen Wirkungsmechanismus von Bakterien und Virusantigen müssen sich Unterschiede ergeben Während Bakterien bei ihrer Bindung Reizstoffe abgeben (*Menkin* (14)) wodurch die Makrophagen und Histiozytenmobilisation und damit die Bakterienphagozytose in Gang zu kommen scheint dringt das Virus ohne Phagozytose in die Zelle ein um sich hier neu zu bilden und zu vermehren

Wegen des andersartigen Metabolismus sprechen die Viren nicht auf die bislang bekannten Antibiotika an Auch die Neutralisation eines Toxins durch Antitoxin ist ein unmittelbarer Vorgang der nicht von den phagozytierenden Zellen abhängig ist denn die Toxinneutralisation ist so lange möglich wie das Toxin noch nicht fest an die Zelle gebunden ist. Auf dieser Beobachtung beruht die therapeutische Serumanwendung

Von den *Theorien über den Bildungsmechanismus der Antikörper* ist die von *Pauling* (15) entwickelte Faltungstheorie hervorzuheben Danach soll ein Antikörperglobulin wie ein Normalglobulin durch Faltung von Polypeptidketten gebildet werden Ist ein Antigen vorhanden so entstehen an den Kettenenden besonders reaktionsfähige Bezirke

Über den *Ort der Antikörperbildung* ist nichts Sicheres bekannt Man kann aus dem Charakter der Antikörper jedoch folgern daß ihre Bildung an die Produktionsstätten der normalen Globuline geknüpft ist Als Organe kommen besonders die Leber die Milz und das Knochenmark in Frage Die Bildung des Antikörperglobulins scheint nicht durch Umbildung bereits vorhandenen Gammaglobulins sondern durch echte Neuproduktion der Zellen zustande zu kommen Die Fähigkeit zur Antikörperbildung ist individuell verschieden Zudem sind Anhaltspunkte gegeben daß sich die Antikörper nach den verschiedenen Orten ihrer Produktion unterscheiden (16)

Die Frage ob die Lymphozyten oder die Plasmazellen als Antikörperbildner anzusehen sind ist Gegenstand der augenblicklichen Forschung Die *Lymphozytentheorie* wird besonders von *Ehrich* u Mitarb vertreten die nach Bakterienantigeneinwirkung Antikörper in der abströmenden Lymphflüssigkeit regionaler Lymphknoten nachweisen konnten Die *Plasmazellentheorie* wird von *Fagraeus* (16) verfochten Nach ihren tierexperimentellen Untersuchungen sind verschiedene Zellformen besonders aber die jungen undifferenzierten Plasmazellen in der Antikörperbildung aktiv Diese Theorie wird durch klinische Erfahrungen gestützt Bei Anstieg des Serum

Das durch Adsorption an Zymosan zu gewinnende Serum-Properdin zeigt in Verbindung mit dem Komplementkomplex in vitro eine bakterizide und virusneutralisierende Wirkung. Durch halbstündiges Erhitzen auf 56° C wird das Properdin zerstört. Im Rattenplasma ist ein Vielfaches des Wirkstoffes als im Plasma von Menschen vorhanden. Die Abstufung im Properdingehalt des Plasmas verschiedener Tiere soll etwa mit dem Grade ihrer natürlichen Resistenz gegen Infektionen übereinstimmen; eine Resistenzminderung durch Strahlenschaden durch Properdininjektionen ausgeglichen und Toxine gebunden werden können. Noch sind die Untersuchungen hierüber aber nicht abgeschlossen und allgemein anerkannt.

Die erworbene Immunität

Immunität kann aktiv durch eigene Antikörperbildung erworben oder durch die in einem anderen Organismus aktiv gebildeten Antikörper passiv übertragen werden.

Die aktive Immunisierung

wirkt auf Grund einer Antigen-Antikörper- bzw. Toxin-Antitoxin-Reaktion. Sie tritt individuell verschiedengradig nach natürlicher Infektion wie nach künstlicher Impfung auf.

Ein Antigen muß sowohl die Antikörperbildung verursachen als auch mit dem Antikörper spezifisch reagieren können. Vermag es spezifisch zu reagieren, jedoch keine Antikörperbildung anzuregen, so wird es als *Hapten* (Halbantigen) bezeichnet. Vollantigene können für manche Tiere als Halbantigene wirken und umgekehrt, außerdem kann das Hapten durch Eiweiß zum Vollantigen komplettiert werden.

Die *Impfantigene* sind immer Antigengemische. Mikrobielle Antigene bestehen aus Eiweißen (Proteine und Nukleoproteide), Polysacchariden, Lipoiden und Fetten, die in bestimmten Bindungen und räumlichen Anordnungen vorkommen (*H. Schmidt* [7]). Bakterientoxine, so auch das Formoltoxoid, sind starke Antigene.

Als Impfstoffe kommen die Mikroorganismen (lebend, modifiziert, inaktiviert oder abgetötet) oder besonders präparierte Abscheidungsprodukte davon zur Anwendung. Zur Impfung mit Lebendvakzine dienen natürlich vorkommende apathogene oder durch Züchtung (Passagen, Adaptation) apathogen gewordene Bakterien und Viren. Die Inaktivierung der Impfstoffe kann mit verschiedenen physikalischen und chemischen Methoden vorgenommen werden; sie erfolgt meistens durch Wärme-, Phenol- oder Formalineinwirkung.

Unverändertes Toxin kann als Impfstoff nicht verwendet werden, es sei denn in vielen kleinen Einzelgaben. So war die Gewinnung und Einführung des durch Wärme, mehrwöchige Aufbewahrung und Formalinzugabe entgifteten Toxins, das als *Toxoid* oder Anatoxin bezeichnet wird, ein willkommener Fortschritt. Denn obwohl ohne Giftwirkung, bleibt die immunisierende und die antitoxinbindende Fähigkeit des Toxoids erhalten.

Zur Verbesserung und Verlängerung der Immunisierung sind die Impfantigene an Aluminiumhydroxyd, Tapioca, Kalzium- und Magnesiumsalze adsorbiert worden.

g n Antikörperreaktion gebunden Nachträglich zugefügte sensibilisierte Schafblutkörperchen bleiben also erhalten Ist mangels spezifischen Antikörpers die Antigen Antikörperreaktion nicht eingetreten das zugesetzte Komplement also frei so tritt durch Reaktion mit den s n sibilisierten Schafblutzellen meßbare Hämolyse ein

Neutralisierende Antikörper die das Virus unmittelbar abbinden und gut meßbar sind treten nach Viruskrankheiten und Impfungen auf

Als weitere Folge der Antigen Antikörperreaktion ist die Bildung spezifischer Hämolysine und sog Tropine zu nennen *Bakteriotropine* kommen auch im Normal serum vor sind aber im Gegensatz zu den ebenfalls die Phagozytose von Bakterien begünstigenden Opsoninen durch Immunisierung zu steigern

Zu den durch Infektion und Impfung zu fördernden und neuerforschten Wirk stoffen gehört das *Properdin* ein Globulin über das bereits S 5 berichtet wurde Nach *Pillemer* u Mitarb (11) führt die Injektion von Endotoxin im Mäuseversuch zu einem Abfall des Properdin Serumspiegels am 1 Tage der von einem Anstieg zwischen 3 und 6 Tagen post injectionem gefolgt ist Nach etwa 10 Tagen ist der Properdingehalt des Serums wieder normal Im Rahmen der erworbenen Immunität dürfte dem Properdin keine wesentliche Bedeutung zukommen. Daß die beschriebene initiale Senkung des Properdinspiegels nach Endotoxingabe mit der im Mäuseversuch beobachteten Resistenzschwankung nach Schutzimpfung also der *negativen Phase* im Einklang steht ist möglich jedoch keineswegs bewiesen Ebenfalls im Mäuseversuch ist wiederum eine Resistenzsenkung nach verschiedenen Schutzimpfungen während der ersten Stunden post vaccinationem beobachtet worden (24) In der Praxis beim Menschen (1 7) spielt die negative Phase jedoch keine Rolle und ist früher sicher überschätzt worden

In diesem Zusammenhang ist die *Aktivierungshypothese* zur Erklärung der post vakzinalen Meningoenzephalitis oder Enzephalomyelitis zu erwähnen Sie gründet sich auf die Vorstellung daß durch die Pockenimpfung eine Dispositionsänderung erzeugt wird (41 42) so daß der Impfling durch sonst apathogene Mikroorganismen inapparent gebliebene Infekte oder latente Infektionen erkranken kann. Die Aktivierungshypothese kann wohl für die Schäden nach Pockenimpfung diskutiert werden da hier eine besonders heftige Reaktion des Organismus erfolgt Die auch von uns beobachtete Tuberkuloseaktivierung nach einer Diphtherie Scharlachschutzimpfung ge hört aber schon zu den ungewöhnlichen Ereignissen sonst müßte man die Aktivierung inapparenter Infektionen bei vielen banalen Erkrankungen und harmlosen Impfreak tionen häufiger sehen Wahrscheinlich kommt der Konstitution und Disposition bei der Aktivierung unbekannter Infektionen die hauptsächliche Bedeutung zu Immerhin er mahnt ihr Vorkommen zur Beachtung der Gegenindikationen von Impfungen

Die angestrebte Wirkung der aktiven Immunisierung besteht in einer Hemmung der Infektionsausbreitung und in der Fähigkeit des immunisierten Organismus zur schnel leren Antikörperbildung

Wenn unter Immunität der Zustand spezifischer Unempfänglichkeit zu verstehen ist so dürfte der Begriff bei strenger Auslegung für keinen Impfschutz gebraucht werden denn selbst bei der Pockenschutzimpfung ist nur ein zeitlich begrenzter wenn auch weitgehender aber doch keineswegs immer absoluter Schutz zu erzielen wie die immer wieder vorkommenden Pockenerkrankungen Geimpfter beweisen Trotzdem wird in der Praxis mit Recht von der Pockenimpfimmunität gesprochen um damit den weitreichenden spezifischen Impfschutz zu kennzeichnen

Gammaglobulins ist eine Vermehrung der Plasmazellen im Knochenmark und bei fehlendem Gammaglobulin im Serum neben mangelhafter Antikorperproduktion ein Mangel an Plasmazellen festgestellt worden (18)

Die zellular gebildeten und nicht immer im Blute nachweisbaren Antikorper haben zwischen 10 und 22 Tagen nach der Antigeninokulation ihren hochsten Spiegel erreicht Danach sinkt der Antikorpergehalt kann aber uber Monate und Jahre nachweisbar bleiben Die Hohe des nachweisbaren Antikorpertiters im Serum kann wenig uber den Grad der Immunitat aussagen er ist nicht proportional abhangig von der Art und Menge der Antigenapplikation Mehrere kleine Antigeninjektionen scheinen fur die Antikorperbildung gunstiger als eine große Gabe zu sein besonders dann wenn ihre Injektion an verschiedenen Korperstellen erfolgt (19)

Es kann heute als sicher gelten daß junge Sauglinge ja bereits Fruhgeborene zur Antikorperbildung fahig sind gegen starke Antigene wie Diphtherie und Tetanus toxin sogar alteren Kindern etwa gleichwertig (20)

Tritt nach fruher erfolgter naturlicher oder kunstlicher Immunisierung durch naturliche Infektion oder Nachimpfung die wiederholte spezifische Antigenreaktion ein so vermag der Organismus beschleunigt Antikorper zu bilden Diese durch die aktive Schutzimpfung angestrebte Wirkung ist als *Auffrischimpfung* oder im englischen Sprachgebrauch als *Booster Effekt* bekannt und als Folge der Ausschwemmung zellularer Antikorper in die Blutbahn erklart worden

Im Gegensatz dazu ist auch durch unspezifische Reizkorper eine Erhohung des abgesunkenen Antikorper und Antitoxinspiegels nachgewiesen worden Dieser unspezifische Vorgang wird als *anamnestische Reaktion* bezeichnet

Antigen Antikorperreaktion Die in der Folge der Antigeneinwirkung bzw der aktiven Impfung eintretenden spezifischen und unspezifischen Reaktionen sind außerordentlich vielgestaltig Nachdem v *Behring* u *Kitasato* 1890 die neutralisierende Wirkung von Diphtherie und Tetanus Antitoxin nachwiesen was von v *Behring* als spezifische Reaktion erkannt wurde sind bald verschiedene Wirkungsmechanismen der Antigen Antikorperreaktion (Agglutination Prazipitation und Komplementwirkung) studiert und als Nachweismethoden ausgebaut und benutzt worden

Die *Prazipitation* ist die einfachste in vitro ablaufende Antigen Antikorperreaktion mit Ausflockung des Antigen Antikorper bzw Toxin Antitoxinkomplexes Die prazipitierenden Antikorper im Serum sind durch abgestufte Zugabe eines standardisierten Antigens bestimmbar

Eine *Agglutination* tritt dann ein wenn das Antigen nicht in kolloidal geloster Form wie bei der Prazipitation vorliegt sondern geformt ist

Das *Komplement* ist kein Antikorper sondern ohne Antigenwirkung (Impfung) im Serum vorhanden beim Meerschweinchen starker als beim Menschen und bei der Mutter mehr als beim neugeborenen Kinde Es fuhrt in Verbindung mit Antikorpern zu Strukturveranderungen an Zell und Bakterienmembranen und demzufolge zur Lyse (s Properdin) Die Komplementfixation wird — von *Bordet* u *Gengou* inauguriert — zum Nachweis von Antikorpern benutzt

Bei der *Komplementbindungsreaktion* wird das zu prufende Serum zwecks Ausschaltung eigener Hemmstoffe erhitzt (30 Min 56°) Danach wird das Antigen gegen das die entsprechenden Antikorper getestet werden sollen mit dem Komplement (Meerschweinchenserum) zugegeben Ist der gesuchte Antikorper vorhanden so wird das Komplement durch Anti

durch die vorangegangene Virusinfektion diskutiert Letztlich sind aber Ursache und Wirkungsmechanismus bei der Interferenz genauso unbekannt wie bei der Immunität.

Somit ist es trotz berechtigter Abgrenzung des Superinfektionsschutzes bei der Tuberkulose von der „absoluten" spezifischen Immunitat zur Zeit nicht moglich eine gesicherte Erklarung seiner Ursache zu geben oder eine genugend begrundete Umordnung der bestehenden Begriffe zu vollziehen

Die passive Immunisierung

ist auf naturlichem Wege moglich oder kunstlich durch Antikorper-Gabe zu vermitteln

Eine naturliche passive Immunisierung tritt in der zweiten Halfte der Schwangerschaft durch diaplazentar von der Mutter auf das Kind ubergehende Antikorper ein Ob die mutterlichen Schutzstoffe via Allantois — Plazenta oder uber das Chorion laeve in die Amnionflussigkeit und damit zum Kinde gelangen wofur neuere Untersuchungen (28) zu sprechen scheinen ist nicht geklart Außerdem werden post partum geringere Mengen Antikorper durch das Kolostrum der Mutter ubertragen Die Kolostrumantikorper sind fur den menschlichen Saugling der ja ein Antikorperdepot mit auf die Welt bekommt weniger wichtig als fur manche Tiere wie Pferd Rind Schwein u a Bei diesen Tieren werden diaplazentar keine Antikorper ubertragen Auch beim Menschen gehen auf diesem Wege nicht alle Schutzstoffe uber Diphtherieantitoxin als Tierserum der Mutter verabfolgt passiert die Plazenta anscheinend nicht. Dagegen wird das homologe infolge Infektion oder Impfung von der Mutter aktiv gebildete Antitoxin auf das Kind ubertragen (29) Im Kaninchenversuch wurde die verzogerte Plazentapassage von heterologem Gammaglobulin gegenuber homologem Gammaglobulin festgestellt (30)

Die diaplazentare Transmission von Diphtherie und Tetanusantitoxin Typhusagglutininen Bakteriolysinen komplementbindenden Antikorpern Hamolysinen und Prazipitinen ist beim Menschen nachgewiesen worden Dabei ist beachtenswert daß bei Fruhgeborenen unter 1200 g wesentlich weniger Diphtherieantitoxin im Blute zu finden war als bei großeren Fruhgeborenen und reiferen Kindern Manche Untersucher fanden im Nabelschnurblut der Letztgenannten sogar einen hoheren Antikorpertiter als im Blute der Mutter Spatestens nach wenigen Monaten sind die passiv erworbenen Antikorper aus dem kindlichen Blut verschwunden zumindest so weit abgebaut (vgl S 29 u 56) daß eine aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie und Tetanus nicht ungunstig beeinflußt wird

Die kunstliche passive Immunisierung kann durch homologe Blut Serum oder Gammaglobulinubertragung oder durch Tierserumgaben vorgenommen werden Die Immunsera werden entsprechend ihrem Charakter bekanntlich auch therapeutisch bei Erkrankung oder stattgehabter Infektion und Intoxikation eingesetzt Sie werden laufend staatlich auf Reinheit Antikorper bzw Antitoxingehalt gepruft (S 32) Das aus Venen und Retroplazentarblut gewonnene Gammaglobulin (Behringwerke) unterliegt der laufenden Kontrolle des Antikorpergehaltes gegen die drei Poliomyelitistypen und des Antitoxingehaltes gegen Diphtherie und Tetanus

Das ist z. B. nicht im gleichen Maße bei der Tuberkulose und nach Tuberkulose-schutzimpfung möglich. Mangels klarer Vorstellungen wurde von relativer Immunität gesprochen. Weil der damit gemeinte Superinfektionsschutz wie auch der bei der Lues nach Ansicht mancher Forscher auch bei Viruskrankheiten (40) auf die Dauer *des Bestehens der natürlichen oder künstlichen Infektion beschränkt ist*, sagt die Bezeichnung *Infektionsimmunität* mehr aus. Sie äußert sich in der Hemmung nachfolgender Infektionen, solange die Primärinfektion besteht.

Allerdings zeigten uns Meerschweinchenversuche, in denen die Tuberkuloseinfektion nach INH-Streptomycin-Behandlung ausgeheilt war, daß der Superinfektionsschutz auch dann noch bestand, *wenn der Tuberkulin- und BCG-Test wiederholt negativ und die biologische* Ausheilung der Tuberkulose eingetreten war. Das steht wiederum im Einklang damit, daß tierische Zellen, die in vivo mit Antigenen in Kontakt gelangten, nach weiterer Zellkultur in vitro noch über einige Generationen hinweg ihre Reaktionsfähigkeit mit demselben Antigen behielten. Man darf zum mindesten annehmen, daß der Superinfektionsschutz bei der Tuberkulose so lange besteht, wie der Tuberkulin- oder BCG-Test positiv ausfallen.

Um den *Superinfektionsschutz* bei der Tuberkulose zu deuten und von der Immunität abzugrenzen, wird versucht, das in der Virologie seit 20 Jahren studierte Phänomen der *Interferenz* gleichartiger oder verschiedener Krankheitserreger erklärend heranzuziehen (25).

Interferenz zwischen Viren heißt, daß durch Viruseinwirkung entstandene Zellreaktionen den *üblichen Infektionszyklus einer folgenden Virusinfektion* verändern oder ihre charakteristische pathogene Einwirkung verhindern. Bereits 1935 ist von *Hoskins* (26) festgestellt worden, daß die Injektion einer neurotropen Variante des Gelbfiebervirus gegen die wenige Stunden später erfolgende Injektion mit viscerotropem Virus schützt.

Zur gleichen Zeit wurde von *Magrassi* die *Konkurrenz* von Virusinfekten beschrieben und von *Doerr* u. *Seidenberg* bestätigt. Hierbei handelt es sich um einen umfassenderen Begriff. Man hat das konkurrente Verhalten von Viren untereinander, von Viren zu Bakterien und von verschiedenartigen toten Antigenen beobachtet (35, 43).

In der Tat fehlt bei der Tuberkulose der regelmäßige Antikörpernachweis. Die volle Entwicklung des Superinfektionsschutzes benötigt jedoch einige Wochen und hält jahrelang an; das ist nicht mit den augenblicklichen Vorstellungen von Interferenzwirkung und -dauer in Einklang zu bringen.

Die Wirkung der Interferenz setzt den direkten Virus-Zellkontakt voraus. Wenn wir auch aus eigenen Studien mit markierten Bakterien wissen, daß sie nach künstlicher lokaler Infektion (Intrakutanimpfung) bereits nach Stunden in geringer Menge davon in den gesamten Organismus ausstreuen, so spricht doch die bei künstlicher Infektion bekannte relativ geringe Bakterienzahl gegen die Möglichkeit eines direkten Tuberkelbakterien-Zellkontaktes, der ja für den Interferenzeffekt vorausgesetzt wird.

Nach eigenen Untersuchungen (37) sind wir der Meinung, daß es sich bei der primären Hemmung einer Superinfektion (wie beim Kochschen Phänomen) um eine Überempfindlichkeitsreaktion an den Gefäßen handelt — *wie wir sie auch in unseren Studien mit markiertem* Tuberkulin fanden (38) —, die von der nachfolgenden bakteriziden Immunitätsleistung abzugrenzen ist.

Als Ursache der Interferenzreaktion (die sich als positive und negative Interferenz der Erreger äußern kann) wird eine Änderung der Zellstruktur oder Zelloberfläche

seuchen (z. B. bovine Tuberkulose) oder die Vermeidung der durch Tiere übertragbaren Infektionen (Malaria, Toxoplasmose, Flecktyphus u. a.) durch hygienische Maßnahmen. Oberstes Gebot ist es, die Verbreitung von Krankheitserregern zu verhüten. Das geschieht durch hygienische, gegebenenfalls mit Unterstützung sanitätspolizeilicher Maßnahmen durch Absonderung, Entkeimung und Entwesung. Zu diesem Zweck wäre die frühzeitige Erkennung und Erfassung infektiöser Individuen, ob typisch oder atypisch (latent) krank oder inapparent infiziert, wie die Kontrolle von Keimträgern erforderlich. Daß dieses weitgesteckte Ziel trotz der gesetzlichen Maßnahmen und ergänzenden Verordnungen praktisch nicht erreicht werden kann, wird offenbar, wenn man die große Zahl inapparenter Infektionen in Rechnung stellt. Einen Schutz aber auch gegen unbekannte Infektionsquellen zu bieten, ist Aufgabe der aktiven Immunisierung.

Zur Erfüllung der grundsätzlichen Forderungen zum Schutze der Gemeinschaft wie des Einzelnen ist bereits am 30. 6. 1900 das *Reichsgesetz zur Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten* erlassen und 1938 durch die *Verordnung zur Bekämpfung übertragbarer Krankheiten* ergänzt worden. Danach ist folgende Meldepflicht innerhalb 24 Stunden an das zuständige Gesundheitsamt zu erfüllen:

Anzeigepflichtig ist jede Erkrankung und jeder Todesfall und jeder Verdachtsfall von Lepra, Cholera (asiatica), Fleckfieber, Pest, Gelbfieber, Pocken, Tollwut (auch Bißverletzung), übertragbarer Kinderlähmung, Kindbettfieber, bakterieller Lebensmittelvergiftung, Paratyphus, Typhus, übertragbarer Ruhr, Tuberkulose (seit 1946 alle Formen aktiver Tuberkulose), Milzbrand, Rotz, Tularämie und — nach dem Reichsgesetz vom 3. 7. 1934, RGBl. S. 532 — von Papageienkrankheit.

Anzeigepflichtig ist jede Erkrankung und jeder Todesfall an Diphtherie, Keuchhusten, Scharlach, übertragbarer Gehirnentzündung und Genickstarre, Bangscher Krankheit, Malaria, Trachoma, Rückfallfieber, Trichinose, Weilscher Krankheit.

Gemeldet werden muß außerdem jeder Ausscheider von Erregern des Paratyphus, Typhus, der übertragbaren Ruhr und der bakteriellen Lebensmittelvergiftung.

Die Erfolge der Expositions- und Dispositionsprophylaxe liegen klar zutage. Die Senkung der Allgemeinsterblichkeit ist überwiegend durch das Absinken der Sterblichkeit an Infektionskrankheiten und der Säuglingssterblichkeit erzielt worden, schon vor den unbestreitbaren Erfolgen der Chemotherapie.

Sieht man ab von den schicksalsmäßig und epidemiologisch veränderlichen Abläufen von Infektionskrankheiten und vergleicht ihre Letalität im Jahre 1952 mit der im Jahre 1892 (39), so werden die Erfolge der vielen erzieherischen und gesetzlichen Maßnahmen, die im Rahmen der Expositions- und Dispositionsprophylaxe ergriffen wurden — verbessert durch die Erfolge moderner Therapie — deutlich erkennbar. So starben 1952 nur noch ½—1% der 1892 an Diphtherie gestorbenen Kinder, der Anteil der Keuchhustenletalität ist gegenüber damals auf 2—6% gesunken. Die Sterblichkeit an Lungentuberkulose beträgt bei den 0- bis 1jährigen nur noch 2,8%, die der 1- bis 15jährigen 1,4%, der 15- bis 60jährigen 7,1% von einer gleichgroßen deutschen Bevölkerungsgruppe vor 60 Jahren.

Der Anteil der Impfungen an der Senkung der Sterblichkeit ist nicht abzugrenzen, da man nicht festlegen kann, wie hoch sich z. B. hierzulande die Pockenletalität ohne aktive Schutzimpfung und die Diphtheriesterblichkeit ohne aktive und passive Immunisierung unter den augenblicklichen Lebensbedingungen beliefe. Der Wirkungsbereich der Schutzimpfungen ist nur durch Untersuchung gleichartiger Gruppen

Reaktion und Wirkung des Antikörpers sind von seiner Beschaffenheit abhängig. *Ehrlich* (32) schuf zur Erklärung des Wirkungsmechanismus die *Seitenkettentheorie*.

Die Zelle wird ähnlich dem Benzolring als chemisch zusammengesetzter Baustein mit freien Seitenketten betrachtet, die als Rezeptoren wirken und bei Überproduktion in die Körpersäfte abgegeben werden. Rezeptoren erster Ordnung sind Antitoxine, zweiter Ordnung Präzipitine und Agglutinine und dritter Ordnung Lysine und Opsonine. Die Bindung eines *Toxins kann an einzelne, aber auch an alle Zellrezeptoren erster Ordnung (Antitoxin)* erfolgen. Werden alle Rezeptoren besetzt, so stirbt die Zelle ab. Erholt sie sich, so folgt eine Überproduktion von Rezeptoren, die als Antitoxine in den Blutkreislauf gelangen. Rezeptoren zweiter Ordnung, die für die Reaktion mit Bakterien in Frage kommen, besitzen eine das Antigen bindende haptophore und eine enzymähnliche zymophore Gruppe.

Die *Dauer der passiven Immunisierung* kann nur relativ kurz sein, da die applizierten Antikörper und deren Trägersubstanz schnell abgebaut werden, die heterologen schneller als die homologen. Es ist keine Nachbildung zu erwarten, wenn nicht inzwischen eine Infektion oder aktive Schutzimpfung erfolgt ist.

Für die Ausscheidung (clearance) von heterologem Diphtherieantitoxin wird nach passiver Übertragung eine Halbwertzeit von 5¹/₄ Tagen angegeben (33). Aus den Studien mit radioaktiv markiertem Gammaglobulin ist bekannt, daß etwa die Hälfte nach 15 Tagen post injectionem abgebaut ist und daß sich nach 4 Wochen nur noch Spuren davon im Blute nachweisen lassen. Man darf also nach der künstlichen passiven Immunisierung mit einer durchschnittlichen Wirkungsdauer von 3—4 Wochen rechnen.

Die gleichzeitig durchgeführte passive Immunisierung und aktive Schutzimpfung wird als *Simultanimpfung* bezeichnet. Hierbei wird die passive Übertragung der sofort zur Verfügung stehenden Schutzstoffe mit der aktiven Bildung von langdauernd erhaltenbleibenden Antikörpern kombiniert. Sie kommt mehr in der Tiermedizin als beim Menschen zur Anwendung, hier besonders bei der Tetanusprophylaxe.

Die Impfprophylaxe im Rahmen der Bekämpfung von Infektionskrankheiten

Zum Schutz gegen Infektionskrankheiten dienen die Dispositions- und Expositionsprophylaxe. *Schutzimpfungen durch künstliche aktive wie passive Immunisierung sind nur als Teil der allgemeinen Dispositionsprophylaxe zu betrachten.* Die Dispositionsprophylaxe umschließt alle Maßnahmen, die zur Förderung der natürlichen Resistenz und Infektionsabwehr beitragen.

Keine der übrigen Maßnahmen, die der Begünstigung des Infektionsschutzes einer Gemeinschaft oder des Einzelnen wie der Bekämpfung jeglicher die Disposition erhöhenden Einwirkung dienen können, verliert durch die Impfprophylaxe an Bedeutung.

Ebenfalls unberührt bleibt die Notwendigkeit *einer wirksamen Expositionsprophylaxe*. Hierzu gehört auch die Bekämpfung der für die Menschen infektiösen Tier-

seuchen (z. B. bovine Tuberkulose) oder die Vermeidung der durch Tiere übertragbaren Infektionen (Malaria, Toxoplasmose, Flecktyphus u. a.) durch hygienische Maßnahmen. Oberstes Gebot ist es, die Verbreitung von Krankheitserregern zu verhüten. Das geschieht durch hygienische, gegebenenfalls mit Unterstützung sanitätspolizeilicher Maßnahmen durch Absonderung, Entkeimung und Entwesung. Zu diesem Zweck wäre die frühzeitige Erkennung und Erfassung infektiöser Individuen, ob typisch oder atypisch (latent) krank oder inapparent infiziert, wie die Kontrolle von Keimträgern erforderlich. Daß dieses weitgesteckte Ziel trotz der gesetzlichen Maßnahmen und ergänzenden Verordnungen praktisch nicht erreicht werden kann, wird offenbar, wenn man die große Zahl inapparenter Infektionen in Rechnung stellt. Einen Schutz aber auch gegen unbekannte Infektionsquellen zu bieten, ist Aufgabe der aktiven Immunisierung.

Zur Erfüllung der grundsätzlichen Forderungen zum Schutze der Gemeinschaft wie des Einzelnen ist bereits am 30. 6. 1900 das *Reichsgesetz zur Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten* erlassen und 1938 durch die *Verordnung zur Bekämpfung übertragbarer Krankheiten* ergänzt worden. Danach ist folgende Meldepflicht innerhalb 24 Stunden an das zuständige Gesundheitsamt zu erfüllen:

Anzeigepflichtig ist jede Erkrankung und jeder Todesfall und jeder Verdachtsfall von Lepra, Cholera (asiatica), Fleckfieber, Pest, Gelbfieber, Pocken, Tollwut (auch Bißverletzung), übertragbarer Kinderlähmung, Kindbettfieber, bakterieller Lebensmittelvergiftung, Paratyphus, Typhus, übertragbarer Ruhr, Tuberkulose (seit 1948 alle Formen aktiver Tuberkulose), Milzbrand, Rotz, Tularämie und — nach dem Reichsgesetz vom 3. 7. 1934, RGBl. S. 532 — von Papageienkrankheit.

Anzeigepflichtig ist jede Erkrankung und jeder Todesfall an Diphtherie, Keuchhusten, Scharlach, übertragbarer Gehirnentzündung und Genickstarre, Bangscher Krankheit, Malaria, Trachoma, Rückfallfieber, Trichinose, Weilscher Krankheit.

Gemeldet werden muß außerdem jeder Ausscheider von Erregern des Paratyphus, Typhus, der übertragbaren Ruhr und der bakteriellen Lebensmittelvergiftung.

Die Erfolge der Expositions- und Dispositionsprophylaxe liegen klar zutage. Die Senkung der Allgemeinsterblichkeit ist überwiegend durch das Absinken der Sterblichkeit an Infektionskrankheiten und der Säuglingssterblichkeit erzielt worden, schon vor den unbestreitbaren Erfolgen der Chemotherapie.

Sieht man ab von den schicksalsmäßig und epidemiologisch veränderlichen Abläufen von Infektionskrankheiten und vergleicht ihre Letalität im Jahre 1952 mit der im Jahre 1892 (39), so werden die Erfolge der vielen erzieherischen und gesetzlichen Maßnahmen, die im Rahmen der Expositions- und Dispositionsprophylaxe ergriffen wurden — verbessert durch die Erfolge moderner Therapie —, deutlich erkennbar. So starben 1952 nur noch 1/2—1% der 1892 an Diphtherie gestorbenen Kinder, der Anteil der Keuchhustenletalität ist gegenüber damals auf 2—6% gesunken. Die Sterblichkeit an Lungentuberkulose beträgt bei den 0- bis 1jährigen nur noch 2,8%, die der 1- bis 15jährigen 1,4%, der 15- bis 60jährigen 7,1% von einer gleichgroßen deutschen Bevölkerungsgruppe vor 60 Jahren.

Der Anteil der Impfungen an der Senkung der Sterblichkeit ist nicht abzugrenzen, da man nicht festlegen kann, wie hoch sich z. B. hierzulande die Pockenletalität ohne aktive Schutzimpfung und die Diphtheriesterblichkeit ohne aktive und passive Immunisierung unter den augenblicklichen Lebensbedingungen beliefe. Der Wirkungsbereich der Schutzimpfungen ist nur durch Untersuchung gleichartiger Gruppen

Reaktion und Wirkung des Antikörpers sind von seiner Beschaffenheit abhängig. *Ehrlich* (32) schuf zur Erklärung des Wirkungsmechanismus die *Seitenkettentheorie*:

Die Zelle wird ähnlich dem Benzolring als chemisch zusammengesetzter Baustein mit freien Seitenketten betrachtet, die als Rezeptoren wirken und bei Überproduktion in die Körpersäfte abgegeben werden. Rezeptoren erster Ordnung sind Antitoxine, zweiter Ordnung Präzipitine und Agglutinine und dritter Ordnung Lysine und Opsonine. Die Bindung eines Toxins kann an einzelne, aber auch an alle Zellrezeptoren erster Ordnung (Antitoxin) erfolgen. Werden alle Rezeptoren besetzt, so stirbt die Zelle ab. Erholt sie sich, so folgt eine Überproduktion von Rezeptoren, die als Antitoxine in den Blutkreislauf gelangen. Rezeptoren zweiter Ordnung, die für die Reaktion mit Bakterien in Frage kommen, besitzen eine das Antigen bindende haptophore und eine enzymähnliche zymophore Gruppe.

Die *Dauer der passiven Immunisierung* kann nur relativ kurz sein, da die applizierten Antikörper und deren Trägersubstanz schnell abgebaut werden, die heterologen schneller als die homologen. Es ist keine Nachbildung zu erwarten, wenn nicht inzwischen eine Infektion oder aktive Schutzimpfung erfolgt ist.

Für die Ausscheidung (clearance) von heterologem Diphtherieantitoxin wird nach passiver Übertragung eine Halbwertzeit von 5¼ Tagen angegeben (33). Aus den Studien mit radioaktiv markiertem Gammaglobulin ist bekannt, daß etwa die Hälfte nach 15 Tagen post injectionem abgebaut ist und daß sich nach 4 Wochen nur noch Spuren davon im Blute nachweisen lassen. Man darf also nach der künstlichen passiven Immunisierung mit einer durchschnittlichen Wirkungsdauer von 3—4 Wochen rechnen.

Die gleichzeitig durchgeführte passive Immunisierung und aktive Schutzimpfung wird als *Simultanimpfung* bezeichnet. Hierbei wird die passive Übertragung der sofort zur Verfügung stehenden Schutzstoffe mit der aktiven Bildung von langdauernd erhaltenbleibenden Antikörpern kombiniert. Sie kommt mehr in der Tiermedizin als beim Menschen zur Anwendung, hier besonders bei der Tetanusprophylaxe.

Die Impfprophylaxe im Rahmen der Bekämpfung von Infektionskrankheiten

Zum Schutz gegen Infektionskrankheiten dienen die Dispositions- und Expositionsprophylaxe. *Schutzimpfungen durch künstliche aktive wie passive Immunisierung sind nur als Teil der allgemeinen Dispositionsprophylaxe zu betrachten.* Die Dispositionsprophylaxe umschließt alle Maßnahmen, die zur Förderung der natürlichen Resistenz und Infektionsabwehr beitragen.

Keine der übrigen Maßnahmen, die der Begünstigung des Infektionsschutzes einer Gemeinschaft oder des Einzelnen wie der Bekämpfung jeglicher die Disposition erhöhenden Einwirkung dienen können, verliert durch die Impfprophylaxe an Bedeutung.

Ebenfalls unberührt bleibt die Notwendigkeit einer wirksamen *Expositionsprophylaxe*. Hierzu gehört auch die Bekämpfung der für die Menschen infektiösen Tier-

11 Pillemer u Mitarb Science 120 279 1954 u 122, 545 1955
12 Larson D L u Tomlinson L J J Laborat Clin Med 39 129 1952
13 Ramon G Compt rend. Soc biol 100 487 1929 101 35 1930 u 106 1104 1931
14 Menkin V J Laborat Clin Med 46 423 1955 u Science 123 557 1956
15 Pauling L J Amer Chem Soc 62 2643 1940
16 Fagraus A Behringwerk Mitt 30 1 1955
— Klin Wschr 1957 315
17 Ehrlich W E u Mitarb J Exper Med 76 335 1942
— J Exper Med 90 157 1949
18 Bruton O C Pediatrics 9 722 1952
19 Hartley P Brit J Exper Path 16 468 1935
20 Vahlquist B 6 Internat Kongr f Pädiatrie Zürich 1950
21 Blagoweschensky N Rev Immunol 4 161 1938
22 Fisler M u Eibl H Zschr Hyg 138 132 1953
23 Bordet J u Gengou O Ann Inst Pasteur 15 289 1901
24 Dubos R J u Schäder R J J Exper Med 101 53 1956
25 Freerksen E Tub arzt 11 65 1957
26 Hoskins M Amer trop Med 15 675 1935
27 Horstfall F L u Mc Carty M J Exper Med 85 623 1947
28 Burrows W Elliot M E u Havens I J Infect Dis 81 261 1947
29 Parish H J Brit med J 1951 1164
30 Cohen S G J infect Dis 87 291 1950
31 Greenberg G u Flemin D S J pediatr 39 672 1951
32 Ehrlich P Dtsch med Wschr 1898 597
33 Dost F H Klin Wschr 1949 257 (Tab III)
34 Kleinschmidt H Regenb Jahrb ärztl Fortbildg 5 1 1956
35 Dorr R u Seidenberg S Z Hyg 119 135 1937
36 Murray R u Diefenbach W C L Proc Soc Exper Biol Med 84 230 1953
37 Spieß H u Poppe H Klin Wschr 1954 180
38 Spieß H Klin Wschr 1956 1090
39 Rodewald B Ärztl Mitt 42 4 1957
40 Rivers T M Viral a Rickettsial Infections of Man 2 Auflage 1952
41 Moro E u Keller W Klin Wschr 1935 1
42 Gädeke R Zschr Kinderhk 76 251 1955
43 Gunther O Dtsch med Wschr 1956 1027 u 1056

geimpfter und ungeimpfter Personen abzugrenzen das soll in kritischer Beurteilung der Ergebnisse in den folgenden Kapiteln versucht werden

Eine wirksame Impfprophylaxe vermag aber nicht nur zu der erstrebenswerten weiteren Senkung der Sterblichkeit an Infektionskrankheiten beizutragen Zu ihren Aufgaben gehort auch die Senkung der Morbiditat die Verhutung oder zumindest Abschwachung der Erkrankung das heißt die Vermeidung oder Verkurzung des Krankenlagers!

Sterbefalle von ausgewahlten Infektionskrankheiten 1955 (Bundesgebiet)

Todesursache	1955				*darunter unter 15 Jahre*			
	mannl	weibl	insges	auf 10000 der Bevolk	mannl	weibl	insges	auf 10000 der Bevolk
Diphtherie	89	99	*188*	0 04	73	77	*150*	0 1
Tetanus	112	88	*200*	0 04	30	26	*56*	0 1
Scharlach	22	24	*46*	0 01	18	22	*40*	0 04
Keuchhusten	194	204	*398*	0 1	191	203	*394*	0 4
Tuberkulose insgesamt	6783	3256	*10039*	2 0	163	120	*283*	0 3
darunter Tbc der Atmungsorgane	6237	2655	*8892*	1 8	45	36	*84*	0 1
Typhus abdominalis	31	61	*92*	0 02	1	2	*3*	0 00
Paratyphus	22	39	*61*	0 01	4	3	*7*	0 01
Tollwut	—	—	—	—	—	—	—	—
Masern	111	90	*201*	0 04	108	88	*196*	0 2
Poliomyelitis	127	116	*213*	0 05	61	55	*116*	0 1

nach Angaben des statistischen Bundesamtes

Die Senkung der Sterblichkeit ist in den vergangenen 60 Jahren bei den meisten Infektionskrankheiten beachtlich und zunehmend auch in den weniger entwickelten Landern festzustellen *Daß aber auch heute noch alle Bemuhungen um die Erhaltung und Forderung einer wirksamen Expositions und Dispositionsprophylaxe einschließlich der Schutzimpfungen lohnens und wunschenswert erscheinen mogen nicht nur die Zahlen in den folgenden Kapiteln sondern auch die noch immer reduzierbare Sterblichkeit bei Infektionskrankheiten bezeugen*

Schrifttum

1 Busson B Prophylaxe u Therapie der Infektionskrankheiten u Idiosynkrasien mit spezifischen u unspezifischen Mitteln Wien 1932
2 Schulz M Impfung Impfgeschaft und Impftechnik Berlin 1891
3 Jenner Edw An enquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae " Zit nach 2
4 Behring E u Kitasato S Dtsch med Wschr 1890 1113
5 Zimmermann W Dtsch med Wschr 1957 853
6 Gowen J W Amer Rev Microbiol 2 215 1948
7 Schmidt H Fortschritte der Serologie 2 Auflage Darmstadt 1955
8 Behring E Zschr Hyg 6 117 1889 u 12, 1 1892
9 Wright A E u Douglas S R Proc Roy Soc Biol 72, 364 1903
10 Neufeld F u Rimpau W Dtsch med Wschr 1904 1458
— Z chr Hyg 51 383 1905

zu erreichen. Das war erst durch Herstellung des Diphtherietoxoids möglich *Glenny* (23) und *Ramon* (75) stellten zu B ginn d r 20er Jahre fest daß es durch Verwendung von Formaldehyd gelang die Giftwirkung des Diphtherietoxins aufzuheben den Immunisierungseffekt jedoch zu erhalten D r von *Ramon* (75) für das entgiftete Toxin vorgeschlagene Name Anatoxin wurde zwar in allen romanischen Ländern eingeführt hat aber den Nachteil in Schrift und Sprache mit Antitoxin verwechselt zu werden So entschloß man sich im englischen und deutschen Sprachraum die Bezeichnung Toxoid zu wählen *Ehrlich* (16) bezeichnete damit bereits ein durch Schwefelkohlenstoff entgiftetes Toxin

Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie

Experimentelle Grundlagen

Wenn wir mit einer aktiven Immunisierung vorwiegend den Säuglingen und Kleinkindern aber auch Schulkindern und Erwachsenen möglichst ohne Risiko eine mit hoher Letalität belastete Erkrankung wie die Diphtherie ersparen wollen so müssen wir zugestehen daß sich bei der Impfung im Körper Reaktionen abspielen wie sie in qualitativ gleicher Weise auch bei der entsprechenden Infektionskrankheit vor sich gehen Da wir eine antitoxische Immunität erreichen wollen also eine Unempfindlichkeit gegen die Gifte der Diphtheriebakterien muß sich unser Augenmerk zunächst auf das bakterielle Toxin richten Dabei wird in unserem Falle seine Bedeutung für die Pathogenese der Diphtherie vernachlässigt werden können jedoch sein Antigencharakter und seine veränderte Form — das Toxoid — zu besprechen sein Chemische Zusammensetzung Angriffspunkt im Körper und pharmakologische Wirkungsweise sind theoretisch und praktisch äußerst wichtig

Nach den Untersuchungen von *Mc Leod* und Mitarb (49) hatte man eine *bakteriologische Typeneinteilung der Diphtheriebakterien* in 3 Stämme vorgenommen die als gravis intermedius und mitis bezeichnet wurden Dadurch sollte eine feste Beziehung zum klinischen Bilde der Diphtherie ausgedrückt werden Wo der Gravis Stamm vorherrschte war die Sterblichkeit groß hypertoxische Erkrankungen traten häufig auf Wurde vornehmlich der Intermedius Stamm gefunden so trat eine weniger toxische Form der Erkrankung auf In Gebieten mit Mitis Stamm zeigten sich nur wenig hypertoxische Fälle die Sterblichkeit war gering

Man nahm zunächst an daß sich diese typischen Stämme durch die gebildete Toxinmenge und durch die Art des produzierten Toxins unterscheiden Es erwies sich jedoch in Laboratoriumsversuchen daß die drei Haupttypen des Corynebacterium diphtheriae die von Menschen isoliert wurden im allgemeinen schlechte Toxinbildner waren Der im Laboratorium meistens verwendete gute Toxinbildner *Park Williams* Nr 8 der ursprünglich bei einer sehr leichten Diphtherie Erkrankung isoliert worden war erzeugt nach den Untersuchungen von *O Meara* (55) ein *Toxin* das nicht völlig identisch mit dem im Körper gefundenen ist Nach eingehenden Untersuchungen unterschied *O Meara* (55) 2 Substanzen des Diphtherietoxins Den Bestandteil der für die Meerschweinchen tödlich wirkt und im Toxin des Park Williams Stammes überwiegt nannte er Substanz A den 2 Bestandteil der in salzlösunghaltigen Extrakten der Gravis Stämme" überwiegt bezeichnete er mit

DIE DIPHTHERIESCHUTZIMPFUNG

von H. Wiesener

Geschichtliche Entwicklung

Nachdem durch *Löffler* (51) 1884 der Diphtherie-Erreger entdeckt worden war und sich bald eine große Zahl gesunder Bazillenträger erkennen ließ, war *von Behring* (6) der erste, der die bisher geübte Expositionsprophylaxe als ungenügend erklärte und nach neuen Wegen zur Bekämpfung der Diphtherie suchte. Ihm war bei experimentellen Untersuchungen aufgefallen, daß Jodoform in fäulnisfähiger Substanz den Fäulnisprozeß verhütete und im tierischen Organismus eine Heilwirkung entfaltete, ohne im Reagenzglas die Eitererreger abzutöten. Auch diphtherieinfizierte Meerschweinchen behandelte er an der Infektionsstelle mit Jodoform und stellte fest, daß die Tiere die Infektion überstanden, ohne daß die Krankheitserreger zugrunde gingen. Verwendete er zur Immunisierung mit Jodtrichlorid vorbehandelte Kulturen und führte die Prüfinfektion mit unbehandelten Bakterienkulturen durch, so ließ sich bei den Tieren eine hochgradige Immunität nachweisen. Im Blutserum derartig immunisierter Laboratoriumtiere fand er Substanzen, die das Diphtheriegift unschädlich machten.

So sehr *von Behring* von der Anwendung eines gereinigten antitoxinhaltigen Serums auch für die präventive Diphtherieschutzimpfung einen Fortschritt erwartete, zweifelte er doch nicht daran, daß als einziges Mittel gegen die Verbreitung der Diphtherie nur eine aktive Immunisierung in Frage komme. Ihm schwebte dabei als Vorbild eine Impfung nach Art der Vakzination gegen Pocken vor.

Zunächst wurde jedoch nach der Entdeckung des Diphtherieserums (1890) diese Frage wegen relativ geringer Diphtherie-Morbidität nicht diskutiert. Erst als 1911 die Zahl der Erkrankungen wieder zunahm und schwere Formen der Diphtherie sich häuften, wurde die Ausarbeitung einer aktiven Immunisierung in Angriff genommen.

1912 führte bereits *Kleinschmidt* (44) an der Kinderabteilung der medizinischen Klinik in Marburg die ersten Impfungen durch. 1913 teilte *von Behring* (6) mit, daß es ihm gelungen sei, durch 1—2 Injektionen des aus Toxin-Antitoxingemisch bestehenden Impfstoffes (T. A. Impfstoff) ohne störende Allgemeinreaktion einen beachtlichen Antitoxintiter im Blut von Kindern zu erreichen.

Drei Möglichkeiten ergaben sich bei der Verwendung dieses T. A. Diphtherie-Schutzmittels: Das T. A. Gemisch konnte unterneutral sein und einen Überschuß an freiem Toxin („die Giftspitze") enthalten, es konnte streng neutral sein oder sogar einen Überschuß von Antitoxin enthalten.

Allen Präparaten dieser Art kommt heutzutage keine praktische Bedeutung mehr zu, vielmehr versucht man durch Depotimpfstoffe eine Verlängerung der Immunisierungszeit

Impfstoffe

Soll der Körper zur eigenen Antitoxinbildung angeregt werden, so bedienen wir uns heutzutage nicht des Toxins, sondern des ungefährlichen Toxoids. Im lebenden Organismus kann das Toxin nur durch ein spezifisches Antitoxin entgiftet werden. Verfügt der Körper über ausreichende Mengen Diphtherie-Antitoxin, sei es durch diaplazentare Übertragung, durch stille Feiung oder Schutzimpfung, so sind Kinder oder Erwachsene gegen die Wirkung des Toxins geschützt.

Zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie kommen mehrere Möglichkeiten in Betracht. Zunächst erschien eine Immunisierung mit verdünntem Diphtherietoxin durchaus möglich, wie dies *Schick* (94) gezeigt hat. Wegen der schwierigen individuell verschiedenen Dosierung und der Gefahrenquelle wurde dieser Weg schnell verlassen. Die Toxin-Antitoxin-Gemische, wie sie bereits *Behring* (6) verwandte, sind oben besprochen. Bei der Herstellung dieser Impfstoffe war die Neigung der Toxin-Antitoxin-Bindungen, mit der Zeit fester zu werden, zu berücksichtigen. Das muß ebenfalls bei der Anwendung antitoxischer Sera in Rechnung gestellt und bei der Behandlung der Diphtherie beachtet werden. Mit der Bezeichnung Avidität = Gier wird dabei die Festigkeit der Antitoxin-Toxin-Bindung betont (52, 23, 75). Ein gieriges Antitoxin geht eine feste Verbindung mit dem Toxin ein, ein nicht gieriges verbindet sich dagegen nur locker. Als Maßstab für die Avidität eines Antitoxins gilt das Verdünnungsverhältnis. Bei gierigen Seren ergibt der Endpunkt der Titration den gleichen Wert für die Antitoxineinheiten, ob es sich nun um ein verdünntes oder unverdünntes Gemisch handelt. Manchmal läßt sich sogar ein höherer Wert in verdünnten als in unverdünnten Gemischen feststellen.

Jede Immunisierung mit diesen Präparaten setzt aber ihre Dissoziationsfähigkeit voraus. Andererseits war es wegen der Giftigkeit des Toxins nicht möglich, die Toxinmenge in der Impfstoffdosis zu erhöhen. Die Toxin-Antitoxin-Flockung, ein Vorgang, bei dem Diphtherietoxin einerseits und Antitoxin andererseits durch Präzipitation vereinigt werden, stellte einen weiteren Fortschritt dar (23, 63, 75). Der Vorteil dieser Impfstoffe lag in der Depotwirkung und der guten Verträglichkeit. Ihr Nachteil mußte in einer langsamen Immunisierung und Sensibilisierung gegen Pferdeserum gesehen werden. Erst durch Einführung des völlig entgifteten Toxins, *Toxoid* oder Anatoxin genannt, gelang der entscheidende Fortschritt.

Zu seiner Herstellung ist ein hochwertiges Toxin erforderlich, das im allgemeinen aus Kulturen gereinigter Stämme (Park Williams Nr. 8) auf Nährbouillon besonderer Herstellung gewonnen wird. Das nach Filtration solcher Kulturen erhaltene Rohtoxin hat meistens eine Wertigkeit von 30 Lf/ccm (Erklärung s. S. 18) und mehr. Nach Zusatz von Formol und bei einer Temperatur von 39 bis 40° C wird innerhalb von ca. 4 Wochen das Rohtoxin in das Rohtoxoid überführt. Es entsteht dabei kein abgeschwächtes, sondern ein völlig entgiftetes Toxin (92). Bei weiterer Reinigung des Toxoids sollen nicht nur Bouillonstoffe, sondern soweit möglich auch das Diphtheriebakterieneiweiß entfernt werden. Die Bedeutung von Begleitstoffen hat zuerst *Ramon* (75) erkannt, der z. B. seinem Anatoxin (= Toxoid) Tapioca beimischte. Dadurch kam es zu gesteigerter Antikörperbildung im menschlichen und tierischen

Substanz B. Die Substanz B wirkt als Kapillargift und fördert die Ausbreitung von Substanz A im Gewebe.

Das klassische Toxin zur Gewinnung und Prüfung von Diphtherie-Antitoxin wies einen überraschend hohen Anteil A gegenüber B auf. Andererseits hatte der Toxintyp der hypertoxische Krankheitsbilder hervorrief, einen sehr hohen Anteil von Substanz B im Verhältnis zu Substanz A. Beide Stoffe sind Antigene. Daher enthält nach dieser Hypothese das übliche Serum viel Antitoxin gegen die A- und wenig Antitoxin gegen die B-Substanz. Das Meerschweinchen erwies sich als relativ resistent gegen das B-Toxin, gewisse Kinder erschienen jedoch dafür in hohem Maße empfänglich zu sein.

Das von den Diphtherie-Bakterien gebildete Toxin fassen wir als reines Exotoxin auf, da es bei geeigneten Wachstumsbedingungen in das flüssige Medium abgegeben wird (11). Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen muß angenommen werden, daß die Toxinbildung ein aktiver Sekretionsvorgang lebender Diphtheriebakterien ist, der durch eine Reihe z. T. noch unbekannter Faktoren gesteigert werden kann. Zugabe von Glukose, Maltose, Natrium-Azetat, Zystein, Eisen, Kupfer, Mangan und Zink ist geeignet, die Toxinausbeute zu steigern (72, 67, 64, 59). Auch eine richtige Belüftung scheint wichtig zu sein (84). Für die Praxis bleibt es dabei wesentlich, ein biologisch möglichst hochwertiges Toxin für die Serum- und Impfstoffherstellung zu gewinnen, während die Erforschung der Toxinnatur zur Vorbedingung hatte, ein chemisch möglichst reines Toxin zu gewinnen.

Mit der Bestimmung der kleinsten Giftmenge, der *Dosis letalis minima* (Dlm), die ein Meerschweinchen tötet, ist zunächst der Giftwert gegeben. *Eaton* (15), *Pope* u. *Stevens* (72) konnten gereinigte Toxine herstellen, die im organischen Trockenrückstand der Toxinlösung 13–16% N aufwiesen. Auf die Trockensubstanz bezogen betrug die Dlm im aktivsten Präparat 0,0001 mg auf ein 250 g schweres Meerschweinchen oder 0,0004 mg/kg. Im gewöhnlichen Diphtherietoxin, dem keimfreien Filtrat einer 8- bis 10tägigen Diphtherie-Bouillon-Kultur, hat man aus dem Rohtoxin eine Substanz isolieren können, die im wesentlichen hitzekoagulables Protein darstellt und ein Molekulargewicht von 70 000 besitzt (67). Das Volumen der Dlm im Rohtoxin betrug etwa 0,005 ccm. Wesentlich bleibt für die Wertung eines Toxins die Tatsache, daß alle bisher von Diphtheriebakterien erhaltenen Toxine durch das Standardantitoxin (konventionell vereinbarte Antitoxin-Einheit in Trockenform) neutralisiert werden konnten.

Diphtherietoxin wie auch Toxoid werden heute nicht nur durch den Tierversuch am Meerschweinchen, sondern auch durch die *spezifische Präzipitation (Lf-Wert)* gemessen. In vitro läßt sich diese Bindungsfähigkeit durch eine Flockung darstellen, die zwischen dem in Lösung befindlichen Toxin und Antitoxin auftritt. Dabei wird mit Lf (Limes Flockung) die Mindestmenge Toxin bezeichnet, die unter geeigneten Bedingungen mit einer Antitoxineinheit eine optimale Flockung bewirkt (92). Ein *Lf/ccm Toxin ist demnach* diejenige Menge Toxin *in einem ccm*, die mit einer Antitoxineinheit eine neutrale, zur Präzipitation führende Mischung ergibt.

Dieser Lf-Wert läßt sich auch auf den Stickstoff der Trockensubstanz beziehen. Zunächst hatte man ein Diphtherietoxin mit 2[illegible]00 *Lf*/mg N als rein angesprochen. Neuerdings stellte *Pope* (72) jedoch ein Toxin mit 3300 Lf/mg N her, das mit Antitoxin im Oudinschen Dif*fusionstest nur eine* einzige Antigen-Antikörper-Reaktionsbande zeigte. Schließlich gelang es auch, das Antitoxin soweit zu reinigen, daß die Flockungszone bis zum Äquivalenzpunkt verschwand. Bei 211 000 AE/g Protein wurde mit gereinigtem Toxin in vitro keine Präzipitation erzielt. Der Äquivalenzpunkt kann daher in diesem Falle nur durch den Tierversuch ermittelt werden. An einem von *Northrop* (65) gereinigtem Antitoxin von 140 000 AE/g *Protein* wurde durch *Rothen* (79) ein Molekulargewicht von etwa 90 000 festgestellt. Bei der *Elektrophorese* in m/15 Veronal-Puffer vom pH 7,3 betrug die Wanderungsgeschwindigkeit $\mu \approx -0{,}4 \times 10^{-5}$ (für Gammaglobulin charakteristisch).

mit geringen Mengen des Impfstoffes (0 5 bis 1 0 ccm) erzielen lassen wenn zweimal im Abstand eines Monats geimpft wird Die Haltbarkeit des Impfstoffes sollte wenigstens 1 Jahr und mehr betragen Wegen der notwendigen Massenproduktion mussen alle Zusatze zur Herstellung von Impfstoff leicht und schnell erreichbar sein Schließlich sollte die Sicherheit fur einheitliche und reproduzierbare Ergebnisse bestehen Diese Forderungen sind durch die ersten funf aufgefuhrten Impfstoffe erfullt Die Hoffnung nur mit einer Injektion von Impfstoff generell eine genugend hohe und lange Immunitat zu erreichen hat sich allerdings nicht bestatigt Zwar gibt es zahlreiche Kinder und Erwachsene bei denen durch eine einzige Injektion Krankheitsschutz hervorgerufen wird doch kann man im allgemeinen nicht auf den guten Erfolg von mehreren Impfungen verzichten Fur Massenimpfungen sind 2 Injektionen im Abstand von 4 Wochen als Mindestforderung anzusehen (s a Kap Impfstoffkombination)

Bei der schon besprochenen Entwicklung von verschiedenen Impfstoffen machte es sich anfangs storend bemerkbar daß der Arzt neben hochwertigen auch minderwertige oder vollig wertlose Impfstoffe in die Hand bekam da es keine brauchbare Methode zur *Messung der Schutzkraft von Diphtherie Impfstoffen* gab Es stellte sich heraus daß durch die Feststellung des Antigengehaltes mittels Lf Wert der Immunisierungseffekt nicht zu beurteilen war Dies gilt besonders fur Adsorbat Impfstoffe bei denen aus technischen Grunden der Lf Wert des fertigen Praparates nicht mehr meßbar ist

So bedeutet die Einfuhrung von *Schutzeinheiten* durch *Prigge* (73) einen großen Fortschritt weil mit seinem Verfahren die Wirksamkeit durch den Tierversuch ermittelt wurde Dabei wird die Schutzkraft des zu beurteilenden Impfstoffes mit der Schutzkraft eines als Maßpraparat dienenden Standardantigens gemessen Die Messungsergebnisse am Tier (Uberlebensrate mittlerer Antitoxintiter) stimmen mit den am Menschen erzielten Impferfolgen uberein So bildet der im Tierversuch ermittelte Schutzwert die Grundlage fur die Dosierung der Diphtherie Impfstoffe beim Menschen

In Deutschland durfen nur solche Praparate Verwendung finden deren Gehalt an Schutzeinheiten (SE) staatlich gepruft worden ist Nach langjahrigen Untersuchungen uber den Einfluß des Verdunnens oder Konzentrierens eines Impfstoffes mit konstanten Antigenmengen wurde festgestellt daß weder durch Zusatz indifferenter Flussigkeit (Phys Kochsalzlosung Pufferlosung) noch durch Einengung bis zur volligen Trocknung und nachfolgender Wiederauflosung die Wirksamkeit einer bestimmten Impfstoffmenge irgendwie beeinflußt wurde Die Wirksamkeit einer gegebenen Antigenmenge ist also vom Volumen unabhangig

Nachdem sich gezeigt hatte daß der Immunisierungseffekt eines Impfstoffes erheblich durch Aktivatoren gesteigert werden konnte war zu klaren welche Beziehungen zwischen der Wirksamkeit des Impfstoffes und der Aktivatorkonzentration bestanden Dabei fand *Prigge* (73) daß der Schutzwert der mit gleichwertigen Aktivatoren hergestellten Impfstoffe der Quadratwurzel aus dem Produkt von Antigenkonzentration und Aktivatorkonzentration proportional war Dies druckt *Prigge* (73) durch folgende Formel aus

$$SE = c \sqrt{Lf \cdot A}$$

c = Aktivitatskonstante fur bekannten Aktivator
Lf = Flockungswert
A = Aktivatorkonzentration

Organismus *Glenny* (24) benutzte aus ahnlichen Beweggrunden Kalialaun Anstelle der Adsorption von Toxoid an die Flocken die durch Alaunzusatz zur Toxoidbouillon entstehen verwandten danische Forscher das Aluminium Hydroxyd in der sogenannten C/ Modifikation Auch in Deutschland fand diese Methode große Verbreitung *Holt* u *Bousfield* (37) erkannten die gute Wirkung des Aluminiumphosphates als vertraglichem Vehikel fur das Toxoid und seine Antigenwirkung Auf einer Konferenz der Weltgesundheitsorganisation (105) wurden 1952 9 verschiedene Impfstoffe aufgefuhrt von denen 5 genugend erprobt erschienen weitere 4 sollen bezuglich ihrer Wirksamkeit und Vertraglichkeit noch untersucht werden Folgende Impfstoffe wurden empfohlen

1 *FT* (Formol Toxoid roh und gereinigt)
   Er ist den Adsorbatimpfstoffen auch in rohem Zustand unterlegen Weitere Reinigung vermindert seine Wirksamkeit
2 *TAF* (Toxoid Antitoxin Flocken)
   Die Antikorperbildung trat nach Meerschweinchenversuchen sehr langsam ein In der Wirksamkeit war dieser Impfstoff den anderen Typen unterlegen Er ruft nur geringfugige Lokalreaktion hervor und wird deshalb allenfalls bei alteren Kindern (uber 10 Jahre) empfohlen
3 *APT* (Alaun prazipitiertes Toxoid)
   In Tierversuchen fand sich eine 10mal großere Wirksamkeit als bei Formoltoxoid
4 *PTAP* (purified toxoid Aluminium phosphate precipitated)
   Bei Meerschweinchen erwies sich dieser Impfstoff 2 5 bis 5mal wirksamer als gewohnliches Alauntoxoid
5 *PTAH* (*purified toxoid aluminium hydroxide adsorbed*)
   Wesentlich wirksamer als Formoltoxoid *oder Toxin* Antitoxin Flocken gute Vertraglichkeit *in Deutschland als* Al F T bekannt (Diphtherie Impfstoff Al F T [Behringwerke] Diphtherie Toxoid Asid [Fa Asid])

Weitere Untersuchungen sollten uber folgende Impfstoffe angest llt werden

6 NAFT (natural adjuvant factor toxoid)
   Dieser Impfstoff wurde in Indien von Lahiri 1951 eingefuhrt Bei Zuchtung von Diphtheriebakterien auf ein r Kalbfleisch Proteose Pepton Bouillon wurde ein Faktor gefunden der eine weitaus großere immunisierende Fahigkeit als sonst ublich besaß Gute Vertraglichkeit ließ sich bei Kindern feststellen
7 Protamine toxoid
   Dieser Impfstoff scheint keine b sonderen Vorteile aufzuweisen
8 Mason s DF und PDF (dissolved floccule solution and precipitated with aluminium)
   Dieser Impfstoff hat ungefahr die 3 bis 4fache Wirksamkeit von Formoltoxoid
9 Mason s ADF (dissolved floccule solution adsorbed onto aluminium phosphate)
   Bei diesem Impfstoff wurde eine ahnliche Wirksamkeit wie bei PTAP (Nr 4) nachgewiesen Er ruft nur geringe Nebenreaktionen hervor

Verschiedene *Kriterien zur Beurteilung der Impfstoffe* sind gegeben Zunachst ist zu verlangen daß jede Impfcharge bakterienfrei und toxinfrei ist Das Risiko zur Provokation latenter Infektion darf ebenso wenig bestehen wie die Moglichkeit zur Sensibilisierung Die Unschadlichkeit muß durch fehlende lokale und allgemeine Reaktionen erwiesen sein Eine ausreichende Immunitat von genugend langer Dauer ist die wesentliche Forderung fur die Wirksamkeit *Die Immunitat sollte sich bereits*

kann eine Schicktestung zur Immunisierung fuhren Der Wert der Schickprobe fur wiederholte Testungen ist daher beschrankt Die negative Schickprobe beim Neugeborenen ist besonders vorsichtig zu beurteilen da 15—16% auch dann eine negative Reaktion zeigen wenn sich kein Antitoxin im Blut nachweisen laßt (30 85 98)

Eine Immunitat gegenuber Erkrankungen wie Diphtherie ist nur möglich wenn zelluläre und humorale Antitoxine ausreichend vorhanden sind Das Gift wird dann mit Antitoxin in spezifischer Weise durch Bindung inaktiv Verfugt der Körper von vornherein über das notige Antitoxin so ist er gegen die Erkrankung immun Das Antitoxin vermag allerdings nicht die giftstoffbildenden Erreger zu vernichten so daß Infektionen mit dem Erreger moglich sind Auf diese Weise kommt es zu *Diphtheriebazillenträgern* bei denen zwar die Infektion haftet, aber die produzierten Toxine nicht zur Wirkung gelangen weil sie durch Antitoxine inaktiviert sind Gunstigenfalls gelingt es mit der Zeit dem Körper sich durch andere Abwehrkräfte (Bakterizidie) dieser Keime zu entledigen. Oft genug bleiben jedoch auch Lokalbehandlung und Antibiotica die in hoher Dosis zugefuhrt werden (Penicillin Achromycin Erycin) nur von vorubergehendem Erfolg

Durchfuhrung der Impfung

Auswahl der Impflinge Nach der Auswahl geeigneter Impfstoffe erhebt sich nun die Frage wer geimpft werden soll und wann zweckmaßig die Impfung durchzufuhren ist Es wurde bereits darauf hingewiesen daß selbst das Fruhgeborene schon in der Lage ist Antikorper zu bilden Allerdings wirken die diaplazentar ubertragenen Antikorper hemmend Selbst wenn sie nur in geringer Hohe vorhanden sind vollzieht sich der Antikorperanstieg langsamer als jenseits des 1 Trimenons Auch hierbei handelt es sich um einen Reifungsvorgang Versucht man namlich Fruhgeborene zu immunisieren so steigen die Antikorper noch langsamer an erreichen nicht die gewunschte Hohe und werden zudem nicht so lange gehalten wie bei reifen Sauglingen die einige Monate alter sind Da diese biologische Unreife vorliegt wird man gut daran tun die Diphtherieimpfung nicht vor Ende des 3 Monats durchzufuhren zumal dadurch Morbiditat und Letalitat nur unwesentlich beeinflußt wurden Fur jungere Kinder ist ein besserer Schutz durch aktive Impfung der schwangeren Mutter zu erwarten

Zeitpunkt der Impfung Da die biologische Reife des Sauglings im zweiten Lebensvierteljahr soweit zugenommen hat daß seine Fahigkeit zur Antikorperbildung mit der von alteren Kindern gleichzusetzen ist wird man die Diphtherieimpfung allein oder besser eine Kombination mit der Tetanus und Keuchhusten Impfung (s S 314) fur den 3 bis 5 Lebensmonat vorsehen (42 90 98 4 66 35 27) Nach Absinken des diaplazentar erworbenen passiven Schutzes wurde die angeschlossene aktive Basisimmunisierung fur das folgende Jahr gut ausreichen zudem bleibt auf diese Weise genugend Raum fur die Durchfuhrung weiterer Impfungen

Vorzuschlagen ware also eine Basisimmunisierung durch wenigstens 2 besser 3 Injektionen in Monatsabstand Fur das Verstehen der biologischen Reaktion nach der Impfung ist die Kenntnis wichtig daß durch zeitlich gestaffelte antigene Reize die Antikorperbildung beschleunigt und intensiviert wird Hat ein Kind noch keine Basisimmunitat so verstreichen nach der ersten Impfung noch drei Wochen bis die Antikorperbildung einsetzt die um die 8 Woche ihren Hohepunkt erreicht Besteht nach der ersten Teilimpfung bereits eine gewisse Basisimmunitat so ruft der gleiche

Mit dieser einfachen Gleichung war eine wertvolle Hilfe für die Prüfung von Impfstoffen hinsichtlich der Konstanz ihrer Herstellungsbedingungen gegeben. Ebenso wie Diphtheriesera nach Antitoxineinheiten bemessen wurden, wird die Dosierung von Diphtherie-Impfstoffen heute nach Schutzeinheiten vorgenommen. So enthält der in Deutschland verwendete Impfstoff mindestens 150 SE im ccm. Die Ursachen für Unterschiede in der Herstellungspraxis dürfen vorwiegend in der unterschiedlichen Qualität des Aktivators zu suchen sein. Die Aufrechterhaltung der Aktivitätskonstanten ist also noch nicht einwandfrei gelöst. Durch Vermehrung der zugesetzten Aktivatorsubstanz konnte man Impfstoffe nicht wirksamer machen, vielmehr stellte es sich heraus, daß der Schutzwert nur soweit von der Aktivatormenge abhängt, als Impfstoff daran adsorbiert ist. So enthielten das APT (Impfstoff Nr. 3 S. 6) 10—20 mg Al/ccm, das PTAP von *Holt* (37) 10,0 mg $AlPO_4$/ccm und das AlFT der Behring-Werke 2,5 mg Al_2O_3/ccm Impfstoff.

Immunitätsprüfung

Unsere prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen gründen sich auf die wichtige Feststellung von *v. Behring* (6), daß die Immunität gegenüber der Diphtherieerkrankung antitoxischer Natur ist. Wenn auch zusätzlich bakterizide Kräfte zur Überwindung der Diphtherie als Infektionskrankheit erforderlich sind, so kommen doch als *Maßstab zur Ermittlung der Immunität* nur 2 Untersuchungen in Frage: 1. Die Kontrolle des Blut-Antitoxingehaltes, 2. die Schickprobe.

Da zur Bestimmung des Blut-Antitoxingehaltes üblicherweise nur Institute und Speziallaboratorien in Frage kommen, beschränken wir uns auf die Besprechung der praktisch und klinisch wichtigen *Schickprobe*. Der positive Ausfall der Probe zeigt an, daß der Antitoxingehalt im Blut nicht hoch genug ist, um das Toxin zu neutralisieren, also vor einer Erkrankung zu schützen. Bei dieser 1913 eingeführten Prüfung wird eine geringe Diphtherietoxinmenge intrakutan injiziert. Diese Menge ist empirisch so bemessen, daß gerade keine Reaktion mehr auftritt, wenn eine antitoxische Immunität gegen Diphtherie besteht. Die Probe wird folgendermaßen durchgeführt: 0,1 bis 0,2 ccm einer verdünnten Toxinlösung (1/50 der Dlm für ein Meerschweinchen) werden intrakutan an der Volarseite eines Unterarmes injiziert. Das im Handel befindliche Trockentoxin hat den Vorzug besonderer Haltbarkeit und wird je nach Vorschrift mit ca. 2 ccm Glennyscher Lösung (Borat-Puffer) aufgelöst. An der anatomisch symmetrischen Stelle des anderen Unterarmes wird eine Kontrollinjektion mit erhitztem Diphtherie-Toxin (10 Min. bei 75° C) vorgenommen. Die Reaktion soll nach 4 Tagen beurteilt werden und gilt als positiv, wenn eine gerötete Papel von mindestens 10 × 10 mm entsteht und die Kontrolle negativ und wesentlich kleiner ist als die Toxinreaktion.

Die bei negativer Reaktion im Blutserum nachweisbare Antitoxinmenge liegt nach Schick bei etwa 1/30 AE/ccm. Neuere Angaben (93) lassen einen Schwellenwert von 1/50 AE/ccm annehmen. Jedoch schwanken die verschiedenen Angaben darüber beträchtlich (41, 93, 19, 10, 20). Eine exakt festzulegende Schickschwelle gibt es also beim Menschen nicht.

Im Einzelfall besagt der negative Test, daß ein Kontakt mit Diphtherietoxin stattgefunden hat, gibt aber kein sicheres Urteil darüber, ob eine echte Immunität vorliegt. Tritt eine kurzdauernde Pseudoreaktion auf, so ist eine Allergie gegen Diphtheriebakterien-Eiweiß anzunehmen.

Die stille Feiung führt in der Regel zu einer negativen Schickreaktion ohne Pseudoreaktion. Liegen die Antitoxinwerte im Serum in der Nähe der Schickschwelle, so

überprüften die *orale Immunisierung* bei der Diphtherie Toxoid in Kaugummi verabfolgt wurde In Kontrollgruppen mit subkutaner Impfung zeigte sich daß der Wert dieser Impfung für die Basisimmunisierung sehr gering ist Im Schulalter war der Nutzeffekt für die Auffrischung der Basisimmunität ebenfalls sehr klein Da aber gerade im Kleinkindes und Schulalter eine wirksame Nachimpfung erforderlich ist, kann der praktische Wert der oralen Immunisierung nur gering veranschlagt werden.

Die Applikationsart wechselt schließlich nicht nur mit dem Impfstoff sondern auch nach Herstellerfirma und Staat. So bevorzugt man in USA eine intramuskulare Injektion in Europa dagegen die subkutane Injektion Beides ist bei Säuglingen und Kleinkindern auch mit deutschem Impfstoff möglich Allerdings muß man nach intramuskulären Injektionen mit stärkeren Lokalreaktionen rechnen

Als Injektionsstellen kommen zur tiefen subkutanen Impfung die Streckseiten des Oberarmes (Ansatzstelle des M deltoideus) die infraclavicularen oder infrascapularen Hautregionen in Betracht Ebenso gut kann man zwischen dem unteren Drittel der Schulterblätter und der Wirbelsäule oder in der Fossa supraspinata impfen In Amerika ist es üblich intraglutaal oder intramuskulär in den linken Oberschenkel außen zu impfen

Zur Verhinderung von Reaktionen sollte jede Kanüle außen trocken sein Es empfiehlt sich durch vorsichtiges Massieren mit dem Tupfer die Verteilung des Impfstoffes im Gewebe zu begünstigen Die Injektionsstelle sollte bei Wiederholungsimpfungen gewechselt werden

Zur *Organisation bei größeren Impfterminen* empfiehlt es sich dem ausführenden Arzt eine Fürsorgerin vier Schwestern und einen Schreiber zuzuordnen Zwei Schwestern und die Fürsorgerin haben ausreichend mit dem Öffnen der Ampullen Aufziehen des Impfstoffes in die Spritzen und Sterilisation der Spritzen und Nadeln zu tun Zwei Schwestern sollten zum Desinfizieren der Impfstellen bereit stehen Der Schreiber verwaltet die Impfkartei die Ausstellung von Impfausweisen und zeichnet die Kontrollnummern der verwendeten Impfstoffe auf Von jeder Kontrollnummer sollte eine Ampulle bzw Flasche für weitere 3 Wochen aufgehoben werden Es muß selbstverständlich sein daß Arzt und Hilfspersonal frei von infektiösen Krankheiten sind Über die Verhütung von Schäden durch Injektionsimpfungen, Sterilisation und Aufbewahrung des Impfbestecks siehe Seite 315

Lokal und Allgemeinreaktion Komplikationen

Wenn noch vor 15—20 Jahren bei Verwendung von nicht genügend gereinigtem Formoltoxoid örtliche Erscheinungen an der Impfstelle zu 60—70% die Regel darstellten (43) und als Zeichen guter Antitoxinbildung erwünscht waren (91) so ist seit der Herstellung und Anwendung von hochgereinigtem Adsorbatimpfstoff die *Lokalreaktion* nach technisch einwandfreier Impfung zur Seltenheit geworden (92) Solche Reaktionen auf noch nicht entferntes Diphtheriebakterien Eiweiß wurden als Rötungen Infiltrationen und Abszeßbildungen beschrieben Sie traten vornehmlich bei Kleinkindern und Schulkindern auf fielen allerdings bei letzteren heftiger aus Abszeßbildungen sind heute seltener geworden und werden nurmehr durch falsche Impftechnik oder unsaubere Kanülen hervorgerufen Während *Wohlfeil* (104) noch

Antigenreiz innerhalb weniger Tage eine hohe Antikörperkonzentration hervor Ein dritter antigener Reiz wird noch schneller und kräftiger beantwortet Dabei besteht ohne Zweifel ein Vorteil darin daß das Intervall zwischen 1 und 2 Injektion länger als 4 Wochen bis zu einer oberen Grenze von 12 Wochen gewählt wird Dieses Verfahren ist allerdings im Säuglingsalter wegen der ebenso wichtigen Pockenimpfung im 2 Lebenshalbjahr nicht zu empfehlen Dadurch wird auch verständlich weshalb die Nach Auffrisch oder Erinnerungsimpfung („injection de rappel recall injection oder booster dose) ein Jahr nach der Basisimmunisierung erfolgen soll Die Wiederimpfung wird besonders bei Toxoid Impfstoff wirksam

Werden trotz frühzeitiger Impfaktion *Nachimpfungen* im Alter von 15 Monaten 6 und 14 Jahren unterlassen so muß erwartet werden daß Erwachsene ohne genügende Immunität sind und ein sogenanntes epidemisches Potential bilden Der Ausbruch einer Diphtherie Epidemie könnte dadurch katastrophale Folgen haben

Die Impftechnik

verlangt daß die erste *Impfdosis* genügend hoch bemessen sein soll um eine Grundimmunität zu erzielen Dazu reichen beim Säugling 150—300 SE (enthalten in 1 ccm hochwertigen AlFT Impfstoffes) völlig aus Da der zweite Reiz nicht größer zu sein braucht als der erste wurden für die zweite bzw dritte Teilinjektion der Basisimmunisierung je 75—150 SE (enthalten in 0 5 ccm AlFT) ausreichen Für die Nachimpfung im Alter von 15 Monaten ist ebenfalls eine Injektion von 75—150 SE (0 5 ccm) vorzusehen Die gleiche Dosis wäre zur Auffrischung bei der Einschulung zu verwenden Sollte während der Schulzeit eine Wiederholungsimpfung erfolgen so reicht bei dem eben erwähnten Impfstoff eine Menge von 0 3 ccm aus Vom 12 bis zum 30 Lebensjahr ist mit einer Dosis von 0 2 ccm später mit 0 1 ccm auszukommen da nunmehr mit stärkeren Impfreaktionen gerechnet werden muß Im Prinzip soll also der erste Antigenreiz kräftig sein Die nachfolgenden Injektionen mit geringer Dosis erzeugen dann eine genügend schnell einsetzende gute Antikörperbildung von ausreichender Dauer Hat der Organismus erst einmal die Grundimmunität so genügt häufig schon eine *Schick* Probe als zweiter Reiz (92) Unter Berücksichtigung der Schutzeinheiten für die Immunisierung reichen also heute Impfstoffmengen von 0 5 bis 1 0 ccm für Kleinkinder und Säuglinge aus Auf die zu erzielende antitoxische Immunität hat auch die Art der Impfstoffzufuhr einen Einfluß

Wenn es möglich ist mit mehrfachen *intrakutanen Injektionen* von Toxoid eine Immunisierung zu erreichen (103 9) so leistet diese Art der Applikation doch weniger als die übliche *subkutane Injektion* Als Auffrischungsimpfung wäre die intrakutane Injektion zu erwägen ist aber für die Praxis deswegen abzulehnen weil das aluminiumpräzipitierte Toxoid auch in Mengen von 0 1 ccm intrakutan starke lokale Reaktionen verursacht

Ähnlich muss en auch die Möglichkeiten beurteilt werden die von *Fraser* und Mitarb (20) in der Aufbringung von konzentriertem Toxoid auf Schleimhäute gesehen wird Die *Hautpflastermethode* von *D Antona* (3) hat den Vorteil ohne Injektion auszukommen Leider ist sie selbst b i dreimaliger Anwendung (undurchlässiges Pflaster mit 100 Lf Toxoid) für die Basisimmunisierung ungeeignet (83 78 71) Selbst zur Auffrischung noch vorhandener Basisimmunisierung wurden mit dieser Methode nur unsichere Ergebnisse erzielt Somit kann die Pflasterimpfung die Injektionsimpfung nicht ersetzen *Greenberg* (28) und Mitarb

Letalität sank im Laufe der 80er Jahre konstant ab. Eine Nachepidemie unterbrach in den Jahren 1892 und 1893 nur kurz diese Tendenz. Von 1894 ab wurde dieser Rückgang in der Sterblichkeit bei Kindern unter 15 Jahren (88) besonders deutlich. Um wenige Jahre verschoben waren die gleichen Seuchenbewegungen in England und Schweden (1900), in Belgien (1887), in Italien (1891), in Frankreich und in der Schweiz (1894/1895) beobachtet worden. Nur kurz unterbrochen durch den ersten Weltkrieg erreichten die Sterbeziffern 1926 einen vorläufigen Tiefstand.

Frning (74) und *Gottstein* (28) hatten sich bereits Ende des 19. Jahrhunderts mit dem spontanen Gestaltwandel dieser Infektionskrankheit befaßt. Neuere Abhandlungen über dieses Thema stammen von *de Rudder* (81), *Behr* (5) und *Hottinger* (38). Das Wiederansteigen der Morbidität wurde von *Gottstein* (25) auf Grund epidemiologischer Gesetzmäßigkeiten vorausgesagt. Der Anstieg erfolgte bis 1946, danach setzte wiederum ein Abfall ein (1), der z. B. in der Bundesrepublik einen Rückgang der Erkrankungsziffern von 142788 im Jahre 1946 auf 20842 im Jahre 1952, also um 86% erkennen ließ (Abb. 1, *Anders* u. *Meier*).

Während des letzten Krieges schwankte die Letalität um 2%, hingegen betrug sie im Jahre 1910 fast 14%. Aus den vorliegenden Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken der europäischen Länder hat zunächst *Gottstein* (25) und in neuerer Zeit *Bendu* (77) eine kritische Einstellung gegenüber der Serumtherapie bzw. der Diphtherie-Schutzimpfung abgeleitet.

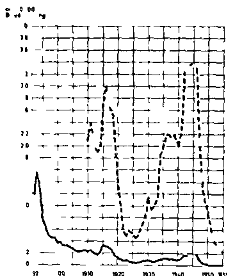


Abb. 1. Morbidität und Mortalität der Diphtherie in Deutschland (Deutsches Reich und Bundesgebiet) 1892 bis 1955 nach *Anders* u. *Meier*. ---- Morbidität, —— Mortalität.

Die individuelle Erfolgskontrolle der Diphtherieimpfung durch die Schickprobe wurde bereits besprochen. Für die Erfolge der Diphtherieimpfung sollen hier noch einmal wichtige statistische Vergleiche über Morbidität und Mortalität vor und nach der Impfung bzw. Letalität bei Geimpften und Nichtgeimpften angeführt werden. Nach den Mitteilungen von *Anders* u. *Meier* (1) ist in den letzten 10 Jahren die Zahl der Erkrankungen an Diphtherie in allen Ländern der Bundesrepublik zurückgegangen (von ca. 32/10000 auf durchschnittlich 2/10000). *Koehn* u. *Müller* (45) sowie *Conradus* (14) fanden jedoch für Berlin 1954/55 wieder einen Anstieg. Im übrigen Europa wie in den Vereinigten Staaten liegen offenbar ähnliche Verhältnisse wie in der Bundesrepublik vor (29).

Die Weltgesundheitsorganisation hat Ende des Jahres 1955 aus der Todesursachenstatistik vieler Staaten auch die Zahlenreihen für die Diphtherie-Sterblichkeit der letzten Jahrzehnte mitgeteilt. Schweden erreichte besonders früh (1939/1940) eine Diphtherie-Sterblichkeit von 0,01/10000 der Bevölkerung, die seit 1949 noch tiefere Werte zeigt. Ähnlich günstige Zahlen liegen heute auch in England, Schottland, Nordirland, Dänemark, Norwegen, Finnland, Vereinigte Staaten von Nordamerika und Neuseeland vor. 1954 betrug der Wert für die Bundesrepublik noch 0,04/10000, in Berlin 1956 0,005/10000. Italien hat dagegen seit 1948 eine Zahl nahe bei 0,2/10000.

Zahlen im Bereich von 0 05% angab liegt nach Erfahrungen in Berlin bei Verwendung von Diphtherie Adsorbatimpfstoff die Haufigkeit der Abszeßbildungen nach Impfung unter 0 01% Eine Lokalreaktion wird neuerdings entsprechend internationaler Vereinbarung dann angenommen wenn 48 Stunden nach der Injektion eine Rotung von mindestens 20 mm Durchmesser zu sehen ist

Deutliche *Allgemeinreaktionen* wurden bei den fruheren Impfstoffen mit Übelkeit, schmerzhaften Lymphknotenschwellungen und Fieber bis zu 39° C für 1—2 Tage beobachtet (43) Diese Reaktionen traten vorwiegend an Schulkindern auf die uber 10 Jahre alt waren Eine Allgemeinreaktion liegt dann vor wenn die Körpertemperatur 38 C (100 4° F) zwischen der 24 und 72 Stunde nach der Impfung uberschreitet Bei alleiniger Diphtherieimpfung und altersentsprechender Dosierung (s S 24) laßt sich diese Allgemeinreaktion zumindest bei Kindern unter 10 Jahren weitgehend vermeiden Infiltrationen ohne Rotung der Haut sind vornehmlich bei der 2 oder 3 Injektion zu erwarten und treten auch nach eigenen Erfahrungen bei nicht mehr als 5% aller geimpften Kinder auf Diese erbsen bis bohnengroßen Infiltrate sind nicht schmerzhaft und unter der Haut uber 14 Tage bis zu 16 Wochen nach der Impfung zu tasten

Bei Erwachsenen besonders bei Pflegepersonal wird man durch haufige lokale und allgemeine Reaktionen uberrascht, wenn man eine Dosis von 0 1 bzw 0 05 ccm Impfstoff uberschreitet Tritt im Kindesalter bereits bei der ersten Injektion eine ungewohnlich starke Reaktion auf so liegt eine Überempfindlichkeit gegen das im Impfstoff in kleinsten Mengen noch befindliche Diphtheriebakterieneiweiß vor (*Kleinschmidt*) Je nach Ausfall der Impfung wird man eine 2 Injektion unterlassen oder mit kleinen Impfstoffmengen von 0 3 bzw 0 5 ccm nachimpfen

Hohes *Fieber mit Krampfzustanden* kommt bei Sauglingen und Kleinkindern vor die als uberempfindlich bekannt sind Jedoch sind solche Allgemeinreaktionen vermeidbar wenn Impflinge mit entsprechender Anamnese von der Impfung zuruckgestellt werden *Zentral nervose Schaden* treten bei alleiniger Diphtherieimpfung außerst selten auf (92 81 61) und sind nur vereinzelt nach Mehrfachimpfungen beschrieben worden (33 76 89 2) Unter Umstanden kann jedoch auch einmal die Diphtherieimpfung Sehnervenerkrankungen nach sich ziehen wie diese *Siegert* (86) an zwei Kindern beobachtet hat Deutet man solche Reaktionen als neuroallergische Komplikationen so konnte sich die Überempfindlichkeit nur gegen das noch vorhandene Diphtheriebakterieneiweiß richten Andererseits stellt jede parenterale Injektion einen Eingriff in das Gleichgewicht des autonomen Nervensystems dar so daß auch durch eine kleine Verschiebung der Resistenzschwelle aus einer latenten Infektion eine manifeste Erkrankung werden kann (92) Wenn man Kinder mit eigener oder familiarer Anamnese uber Krampfkrankheiten regelmaßig zuruckstellt sind zerebrale Folgeerscheinungen ahnlich denen nach Pockenimpfung vermeidbar

Ergebnisse

Die Seuchenbewegung der Diphtherie ist in allen Landern durch ein wellenformiges Ansteigen und Abflauen im Rhythmus von etwa 20—30 Jahren gekennzeichnet Nach einer Pause von mehreren Jahrzehnten trat die Diphtherie 1860 erneut stärker auf und erreichte 25 Jahre später hinsichtlich Morbiditat und Letalitat ihren Hohepunkt in Deutschland Die

Die nächste Tabelle zeigt, wie der *Impferfolg durch die Wiederholungsimpfung* gesteigert worden ist:

Tabelle [illegible] *(Prigge)*

Vergleich zwischen zweizeitig und einzeitig Geimpften

	zweimal Geimpfte	einmal Geimpfte	Verhältnis
Morbidität	0,0527%	0,272%	1 : 5,16
Mortalität	0,00188%	0,0205%	1 : 10,9
Letalität	3,571%	7,55%	1 : 2,11

In den Vereinigten Staaten von Amerika wurden vor Einführung der Impfung 1921 15000 Todesfälle gezählt, 1953 starben nur noch 153 Menschen an Diphtherie. Die Mortalität an Diphtherie bei Kindern bis zu 15 Jahren ist in New York von 86,4 : 100000 im Jahre 1920 auf 0,06 : 100000 im Jahre 1952 abgefallen. Von 1941 bis Ende 1951 wurden in England 10 Mill. Kinder geimpft, also über 70% aller Kinder. Während 1938 noch 65008 Erkrankungen zu verzeichnen waren und 2861 Kinder starben, betrug die Erkrankungszahl im Jahre 1954 für England 167, die Zahl der Todesfälle 9. 10000 Kinder wurden nach amtlicher Statistik (Lancet 1953) vor dem Tod bewahrt, 10 Mill. Pfund Sterling für Krankenhausbehandlung der Erkrankten wurden eingespart. Im besonders impffreudigen Dänemark gab es 1954 keinen Todesfall an Diphtherie. 1956 wurde in Berlin nur ein Todesfall registriert.

Indikation und Gegenindikation

Indikation. Die früher vorherrschende Annahme, der Säugling sei unfähig zur Antitoxinbildung, hat sich als irrig erwiesen (4, 98). Allerdings können die passiv übertragenen mütterlichen Antikörper die aktive Immunisierung hemmen. Beträgt der Antikörpergehalt im Serum der Kinder 0,02 AE/ccm und weniger, so wird die aktive Immunisierung nicht behindert. Die Möglichkeit zur Immunisierung ist demnach im Alter von 3—6 Monaten durchaus vorhanden, einer Schutzimpfung steht zu diesem Zeitpunkt nichts im Wege. Wartet man mit der Immunisierung länger, so sind diese Kinder in zunehmendem Maße der Infektion gegenüber ungeschützt. Dagegen kann durch aktive Impfung der schwangeren Mutter und Impfung des Kindes ein besonders guter Schutz während des Säuglingsalters erwartet werden. Daß Kinder im Vorschulalter besonders empfänglich gegenüber Diphtherie sind, geht nicht nur aus Untersuchungen mit dem Schicktest oder der Antitoxinbestimmung im Serum hervor, vielmehr besonders aus vorliegenden epidemiologischen Daten (104, 32). Wir *empfehlen also die Diphtherieschutzimpfung* (möglichst in Kombination mit anderen Impfungen s. S. 314) *mit 3, 4, 5 und 18 Monaten, am Schulbeginn und mit 13—14 Jahren bzw. Schulentlassung.*

Vielfach ist die Meinung verbreitet, daß Kinder, die eine Diphtherie durchgemacht haben, regelmäßig immun seien und nicht mehr aktiv schutzgeimpft zu werden brau-

beibehalten 1893 starben noch im damaligen Deutschen Reich bei einer Bevolkerung von 48 Mill etwa 75 000 Menschen an Diphtherie 1953 wurden in der Deutschen Bundesrepublik bei einer Einwohnerzahl von 49 Mill 277 Diphtherie Todesfalle gezahlt Die Krankheit wurde seltener gleichzeitig auch der todliche Verlauf Vor dem ersten Weltkrieg starb jeder 10 Diphtheriekranke 1955 endete nur mehr jede 80 gemeldete Diphtherieerkrankung todlich

Hochaktive Impfstoffe standen bereits vor dem 2 Weltkrieg zur Verfugung (30 SE/ccm und mehr) Erfolge die mit solchen Impfstoffen erzielt wurden sind bereits 1935—1939 veroffentlicht worden (32 104) Dabei bleibt zu berucksichtigen daß es sich um eine einmalige Injektion von hochkonzentriertem Toxoid gehandelt hat Die von *Prigge* (73) ausgewerteten Zahlen finden wir in der nachsten Tabelle

Tabelle 1

Einzeitige Diphtherieimpfung 1936/1937 in Deutschland (*Wohlfeil Prigge*)
Beobachtungsdauer 12 Monate

	Geimpfte Anzahl	an Diphtherie erkr	an Diphtherie gest	%	Nichtgeimpfte Anzahl	an Diphtherie erkr	an Diphtherie gest	%	Verhaltnis
Erkrankungs haufigkeit Morbiditat	145 881	856	—	0 59	22 911	635	—	2 77	1 4 7
Gesamt Sterblichkeit Mortalitat	145 881	—	22	0 0151	22 911	—	30	0 13	1 8 6
Sterblichkeit unter den Erkrankten Letalitat	—	856	22	2 57	—	635	30	4 72	1 1 84

Die Erkrankungshaufigkeit war also durch die Diphtherieschutzimpfung erheblich gesunken *Die nichtgeimpften Kinder erkrankten 4—5mal haufiger als die geimpften Der Anteil der Todesfalle war bei den Nichtgeimpften 8 6mal so groß wie bei den Geimpften*

Auch bei *Geimpften traten Erkrankungen an Diphtherie auf* aber *sie fuhrten* offenbar seltener zum Tode als bei Nichtgeimpften wie aus dem *Letalitatsverhaltnis von 1 1 84* hervorgeht *Prigge* (73) konnte zeigen das wahrend einer Beobachtungszeit von 12 Monaten diese einmalige Impfung wahrscheinlich 3185 Kinder vor der Erkrankung und 168 Kinder vor dem Tode geschutzt hat Die Ergebnisse von *Clauberg* u *Tarnowski* (13) bestatigten nach einer 1942/1943 durchgefuhrten Massenimpfung in Berlin (425 000 Geimpfte) die bereits erzielten Erfolge und zeigten daruber hinaus den besonderen Wert der zweizeitigen Diphtherieimpfung Wenn man bedenkt daß wahrend einer Beobachtungszeit von 6 Monaten bei Geimpften nur 3 86% der Erkrankungen und 1 55% der Todesfalle auftraten die zu erwarten waren so wurde damit die Diphtherie bei den Geimpften fast zum Erliegen gebracht

eigenen Erfahrungen decken sich dabei mit denen von *Paschlau* (68) und anderen Autoren (17 57 97 11)

Weiterhin sind die *Zusammenhange zwischen Diphtherieschutzimpfung und Auftreten einer paralytischen Poliomyelitis* beachtenswert Vor 7 Jahren erschienen die ersten Meldungen daß der Ausbruch der Erkrankung und die Lokalisation der Lahmungen manchmal die Folge einer kurze Zeit vorausgegangenen Schutzimpfung sein konnen (36 2 53 21 12 47 26) Diese Erfahrungen haben dazu gefuhrt Schutzimpfungen gegen Diphtherie ebenso wie Kombinationsimpfungen in Epidemiezeiten oder der bekannten epidemiereichen Jahreszeit (Juni bis Oktober) zu vermeiden Umfangreiche Untersuchungen in England (102) ergaben daß tatsächlich ein Zusammenhang zwischen Schutzimpfung gegen Diphtherie (ebenso Keuchhusten) und dem Auftreten paralytischer Poliomyelitis besteht Geimpfte Kinder wurden dreimal so haufig befallen wie nichtgeimpfte Allerdings bestanden wesentliche jahreszeitliche Unterschiede und Abhangigkeit von verschiedenen Impfstoffen. Das Risiko besteht nur 4 Wochen nach der letzten oder auch einzigen Injektion Die Steigerung der Poliomyelitishaufigkeit war bei subkutaner oder intramuskularer Injektion gleich. Wenn man die Verhaltniszahlen gegenuberstellt (Befallshaufigkeit bei Ungeimpften 1 3 100 000 bei Geimpften 4 100 000) erscheint die Gefahr fur die Einzelimpfung nicht groß Immerhin mußte bei 170 (13%) von 1308 erkrankten Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 2 Jahren angenommen werden daß die aufgetretene Poliomyelitis zumindest durch eine Schutzimpfung mit bedingt war bei alteren Kindern war die Erkrankung hochstens zu 2% impfbedingt Es bestand auch eine hohe Korrelation zwischen Lokalisation der Lahmung und der Impfstelle Die Moglichkeit einer Virusubertragung durch die Impfspritze ließ sich ausschließen Hinsichtlich der Impfstoffe war die Gefahrdung durch Aluminiumhydroxyd adsorbiertes Diphtherie Toxoid oder Aluminiumphosphat Toxoid geringer als durch Diphtherie Pertussis Impfstoff gleicher Adsorption Die geringste Gefahr bestand bei Impfungen mit Diphtherie-Formoltoxoid oder Diphtherie Toxoid Antitoxinflocken die allerdings selten angewandt wurden Die hinsichtlich der Wirksamkeit zweckmaßige Adsorption der Toxoide an Aluminiumhydroxyd oder an Aluminiumphosphat scheint sich also bezuglich der Gefahrdung gegen paralytische Poliomyelitis ungunstig auszuwirken

Als wichtigste *Vorsichtsmaßnahme* ist daraus abzuleiten Schutzimpfungen gegen Diphtherie (Keuchhusten) moglichst in den Monaten November bis Marz durchzufuhren, vorausgesetzt daß nicht ausnahmsweise zahlreiche Poliomyelitiserkrankungen in dieser Zeit auftreten Weiterhin ware zu empfehlen, *in der Poliomyelitis Saison Injektionen gleich welcher Art auf ein Mindestmaß zu beschranken* Dieses ist um so mehr moglich als wir heute zahlreiche Antibiotica besitzen die per os gegeben kaum schlechtere Wirkung erwarten lassen als nach einer Injektion

Eine sogenannte *negative Phase* nach der Diphtherieschutzimpfung besonders in den Wochen nach der ersten Injektion wurde haufig diskutiert aber nie bewiesen Generell kann gesagt werden daß durch die praktischen Erfahrungen der letzten beiden Weltkriege eindeutig die Annahme widerlegt wurde die Empfanglichkeit eines Individuums fur eine Infektion sei nach der Injektion von Schutzimpfstoffen erhoht Nur bei bereits infizierten Menschen kann ein beschleunigter Ausbruch und ein schwerer Krankheitsverlauf vorkommen wenn zur Zeit der Impfung die Infektion bereits langer zurucklag Die Schutzwirkung nach aktiver Schutzimpfung tritt aber nicht sofort nach Einverleibung des Impfstoffes ein wie bei der passiven Immunisierung

chen Dazu muß gesagt werden daß nicht nur zweimalige sondern auch 3 und 4malige Erkrankungen beim gleichen Menschen vorkommen (68) Die bei einer Diphtherieerkrankung erzeugte antitoxische Immunitat scheint also nicht immer bedeutend zu sein jedenfalls entwickelt sie sich geringer und langsamer als nach einer Schutzimpfung Auch nach Epidemien stellte sich durch Schickproben und Antitoxinbestimmungen bei Kindern und Erwachsenen heraus daß das Überstehen einer Diphtherie in der Bevolkerung keinen Anstieg der naturlichen Immunitat zur Folge haben braucht (99 100 40) Daneben bestehen noch jahreszeitliche Schwankungen wie sie hinsichtlich der Antitoxintiter und Immunisierungsfahigkeit fur Kinder von *Wildfuhr* (101) nachgewiesen wurden Im Winter (November bis Ende Februar) bestand eine Verminderung der Schutzstoffe im Blut und eine herabgesetzte Immunisierungsfahigkeit Verstandlicherweise spielt fur die Empfanglichkeit und das Überstehen von Krankheiten die naturliche Resistenz eine große Rolle

Gegenindikationen Bei bestehenden hochfieberhaften Infektionskrankheiten wird man zweckmaßig mit der Diphtherieschutzimpfung bis nach der Genesung warten Pyodermien und Auftreten von Furunkel mussen berucksichtigt werden und den Arzt dazu veranlassen nicht im akuten Stadium zu impfen Die Gefahr einer Abszedierung an der Impfstelle wird leicht heraufbeschworen Überstandene Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Encephalitis und Poliomyelitis stellen keine Gegenindikation zur Diphtherieimpfung dar wenn ein Intervall von einem Jahr eingehalten wird Besondere Sorgfalt ist bei Kindern mit allergischer Diathese am Platze Impflinge die an Ekzem Asthma oder Nesselsucht leiden sollten kleine Impfdosen von 0,2 ccm oder weniger wiederholt erhalten Schwachliche und unterentwickelte Kinder werden haufig unbegrundet zuruckgestellt obgleich gerade sie den zu erwartenden Schutz dringend gebrauchen konnen

Indikationen und Gegenindikationen sollten besonders *bei der Tuberkulose* beachtet werden Erfaßt man mit einer erstmalig positiven Tuberkulinprobe eine frische Infektion so wird ohne Risiko erst nach Ablauf von mehreren Monaten geimpft werden konnen wenn keinerlei allgemeine und Herd Erscheinungen festzustellen sind Reagiert ein Kind trotzdem mit wochenlangen subfebrilen Korpertemperaturen treten Tuberkulide oder Lymphknotenschwellungen auf so wird die 2 Injektion besser ausgesetzt Bei Bestehen einer frischen Primartuberkulose ist die Diphtherieimpfung fehl am Platze Erst wenn sich Allgemeinzustand und Lokalbefund stabilisiert haben und alle Entzundungserscheinungen abgeklungen sind kann die Impfung erfolgen Für die Skrofulose und das Erythema nodosum ist gleichermaßen zu verfahren und jede Impfung zu unterlassen Liegen Formen der aktiven Primartuberkulose vor so sollte jeder Verdacht auf bronchogene oder gar hamatogene Streuung eine Impfung von vornherein ausschließen Eine frische Pleuritis stellt ebenso eine Kontraindikation dar wie Infiltrierungen

Allgemein darf betont werden, daß keine Schutzimpfung bei frischer Herdbildung erfolgen sollte ganz gleich ob es sich um eine Tuberkulose der Lungen Lymphknoten Knochen oder Nieren handelt Bei der bekannten Rezidivneigung der Meningitis tuberculosa empfiehlt sich eine Karenzzeit von mindestens 2 Jahren nach der Klinikentlassung Ist eine Tuberkulose derart stationar geworden daß die Heilstatten behandlung in Frage kommt so steht einer Impfung nichts mehr im Wege Unsere

Wenn die aktive Immunisierung genügend Zeit braucht, damit eine ausreichende Antitoxinbildung bewirkt wird, so hat der Arzt häufig genug die Aufgabe, etwa Geschwister eines an Diphtherie erkrankten Kindes sofort vor der Erkrankung zu schützen oder gegebenenfalls eine Anstaltepidemie zu kupieren. Dann kommt die Serumprophylaxe zu ihrem Recht. In diesem Falle vermeidet man Pferdeserum wegen der Sensibilisierungsmöglichkeit und verwendet Rinder- oder auch Hammelserum. Dazu reichen 500—2000 AE aus, allerdings sollte eine aktive Schutzimpfung (Simultanimpfung) sofort angeschlossen werden.

Als wesentlicher Nachteil der passiven Immunisierung mit antitoxinhaltigem Serum muß die geringe Wirkungsdauer von einigen Wochen angesehen werden. Längerer Schutz gegen eine Erkrankung kann durch die aktive Immunisierung gewonnen werden.

Soll Serum zur spezifischen Therapie der Diphtherie angewandt werden, so muß die Einverleibung des Antitoxins erfolgen, wenn lokale Erscheinungen noch nicht weit fortgeschritten sind und eine Allgemeinvergiftung des Organismus noch nicht vorliegt. Der Nachweis des Krankheitserregers kann nicht abgewartet werden, vielmehr sollte eine Seruminjektion in ausreichender Dosis sofort erfolgen, wenn der klinische Befund den Diphtherie-Verdacht aufkommen läßt. Das Antitoxin ist nicht in der Lage, Toxinschäden wieder rückgängig zu machen. Es kann nur die weitere Einwirkung des Diphtherietoxins verhindern. Je früher die Serumgabe erfolgt, desto eher ist der Erfolg zu erwarten.

Serumüberempfindlichkeit

Auf die Injektion von artfremdem Serum zur Prophylaxe oder Therapie reagieren viele Menschen mit einem Symptomenkomplex, den wir als *Serumkrankheit* bezeichnen. Bei dieser Serumüberempfindlichkeit lassen sich drei Reaktionsgruppen unterscheiden:

1. Sofortreaktion auf eine erstmalige Seruminjektion = *Idiosynkrasie*
2. Überempfindlichkeit bei Reinjektion durch vorangegangene Erstinjektion = *Anaphylaxie*
3. Reaktion auf eine Erstinjektion innerhalb weniger Tage = *Serumkrankheit im engeren Sinne*

Fälle von „*primärem Serumschock*" (1. Gruppe) mit tödlichem Ausgang sind immer wieder beobachtet worden (44, 92, 7). Sofort oder wenige Minuten nach der Seruminjektion setzen Kreislaufschwäche und Atemnot ein. Blässe, Zyanose, kalter Schweiß und kaum fühlbarer Puls treten hinzu. Häufig entwickeln sich Nausea, Erbrechen und Durchfälle. An der Injektionsstelle entsteht schnell ein Ödem.

Häufiger als die primäre Serumüberempfindlichkeit (1 auf 200 000) ist das Auftreten einer *Serumkrankheit nach wiederholter Injektion artgleichen Serums* (1 auf 20 000). Reaktionen bei wiederholter Seruminjektion sind zu erwarten, wenn zwischen Erstinjektion und Reinjektion 10—12 Tage vergangen sind (2. Gruppe).

Pirquet und *Schick* (70) unterschieden eine sofortige Reaktion innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Reinjektion und eine beschleunigte Reaktion mit [illegible]—6 Tagen Inkubation.

Wird eine Reinjektion von artgleichem Serum nach einem Intervall von 12 Tagen bis zu 4 Monaten vorgenommen, so ist eine Sofortreaktion innerhalb der nächsten 24 Stunden zu erwarten. Eine beschleunigte Reaktion innerhalb 2—14 Tagen nach

Die passive Immunisierung gegen Diphtherie

Neugeborene erhalten ihre Antikorper gegen Diphtherie vorwiegend passiv auf diaplazentarem Wege (93 98 4 23) Zwar findet man auch Antikorper in der Milch aber in viel geringerem Maße als im Serum der Mutter Zudem kann bei Verfutterung nur ein Bruchteil der im Colostrum enthaltenen Schutzstoffe resorbiert werden Auch diese geringfugige Resorption ist nur in den ersten Lebenstagen möglich Die bis herige Ansicht daß 80—90% der Mutter immun seien ist durch neuere Untersuchun gen widerlegt (106 46 98) In Schweden stellte *Vahlquist* (98) mit Hilfe des Schick testes geradezu eine Umkehr der Verhaltnisse nach dem 2 Weltkrieg fest Nur noch 10% der nicht schutzgeimpften Erwachsenen waren schicknegativ Eine Erkrankung an Diphtherie kommt heute im Sauglingsalter zwar haufiger als in den vergangenen Jahrzehnten vor doch sind die Erkrankungsziffern insgesamt relativ klein (34 24 95) Immerhin ist die Letalitat in diesem Lebensalter erschreckend hoch Demzufolge wird man gut daran tun in Epidemiezeiten schwangere Mutter 2—3 Monate vor der Niederkunft aktiv zu immunisieren (87 68 50 98) Sauglinge verlieren wochentlich 20% von ihrem passiv ubertragenen Antitoxin Nach etwa 10 Wochen betragt die weitere wochentliche Abnahme 15% *Vahlquist* (98) gibt eine Halbwertszeit von etwa 4 Wochen an In der nachstehenden Abbildung 2 sind diese Verhaltnisse wieder gegeben

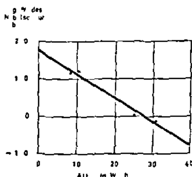


Abb 2 Abfall des Diphtherie Antitoxin Titers nach der Geburt (n Barr Glenny und Randall)

Großere Mengen von *Serum* konnten da durch erhalten werden daß großere Tiere immunisiert wurden *Behring* (6) verwandte zunachst Schafe Von *Roux* (80) wurden erst malig Pferde zur Serumherstellung heran gezogen die er mit Diphtherie Toxin immu nisierte das von ihm und *Yersin* entdeckt worden war Zur Wertbestimmung benutzte *Behring* (6) zunachst ein Normalserum es enthielt in 1 ccm soviel Antitoxin als zur Heilung eines Versuchstieres notwendig war Erst spater wurde die auch international anerkannte Antitoxin Einheit geschaffen Seit 1895 ist das Serum prufungspflichtig Durch *staatliche Prufung* werden Keimfreiheit Ei weißgehalt Unschädlichkeit Phenolgehalt und Gehalt an Antitoxin Einheiten kontrol liert Die staatliche Gewahr beschrankt sich dabei auf eine Zeit von 3 Jahren Allerdings werden die Sera 6 Monate und 2 Jahre nach ihrer Zulassung serienweise (Kontrollnum mer) erneut uberpruft Treten Wertigkeitsdifferenzen uber 10% des ursprunglichen Gehaltes ein so wird die durch Kontrollnummer kenntliche Serie aus dem Verkehr ge zogen Heute stehen neben Diphtherie Heilserum vom Pferd auch Sera vom Hammel oder Rind zur Verfugung Durch Anwendung fermentativ gereinigter Sera ist die Serumkrankheit seltener geworden

beginnen nach 10—20 Minuten Bindehautrötung, Brennen und Tränenfluß. Da die hier auftretenden Reaktionen unter Umständen sehr heftig sein können, ist die intrakutane Probe vorzuziehen. In manchen Fällen bleibt die Überempfindlichkeit auf eine Art Serum beschränkt, so daß die Möglichkeit gegeben ist, statt Pferdeserum das für den Menschen verträglichere Serum vom Rind zu benutzen. Schließlich steht auch noch Serum vom Schaf oder von der Ziege zur Verfügung, doch es gibt keine Tierart, deren Serum nicht Serumkrankheit erzeugen könnte. Selbst artgleiches Serum vom Menschen bewirkt zuweilen Reaktionen.

In der eingehenden Anamnese und einer entsprechenden Vorprobe sind also die wichtigsten Maßnahmen zur Verhütung des primären Serumschocks zu sehen.

Zur Verhütung einer Serumkrankheit nach wiederholter Injektion kann eine *fraktionierte Seruminjektion* nach dem alten Verfahren von *Besredka* (8) erfolgen: 0,1 bis 0,2 ccm Serum subkutan, nach 1 Stunde 0,5 ccm, nach einer weiteren Stunde die restliche Serummenge intramuskulär. Das Verfahren von *Stolte* (96) ist deswegen vorzuziehen, weil dem Serum sofort Adrenalin zugesetzt wird. *Stolte* empfiehlt folgendes Schema: Erstinjektion (intramuskulär) von 0,5 ccm Serum mit Zusatz von 0,1 ccm Suprarenin-Lösung 1 : 1000. Im Abstand von 20 Min. erfolgen die nächsten drei Injektionen mit 1 ccm, 2 ccm, 2 ccm. Sind 5,5 ccm gespritzt, so können nach weiteren 20 Minuten 10 ccm injiziert werden. Weitere evtl. höhere Serumgaben erfolgen dann im gleichen Zeitabstand. 5—10 ccm sind 0,2 ccm Suprarenin-Lösung, größeren Serummengen 0,3 ccm Suprarenin-Lösung 1 : 1000 zugesetzt. Werden die subkutanen bzw. intramuskulären Injektionen reaktionslos vertragen, so gilt vorstehendes Schema. Sollte nach einer Injektion eine, wenn auch nur leichte Reaktion auftreten (Pulsbeschleunigung, Unruhe, zartes Exanthem), so muß die gleiche Dosis nach Abklingen aller Erscheinungen noch einmal gegeben werden. Zum zweitenmal wird eine Reaktion sehr selten beobachtet. Auch dann braucht man die Serumgabe nicht abzulehnen, vielmehr sollte die gleiche Dosis wiederholt werden, bis sie reaktionslos vertragen wird. Erst dann kann weiter gesteigert werden.

Für die Praxis ist nach den bisher vorliegenden Erfahrungen daran festzuhalten, daß eine Seruminjektion nur dann vorgenommen wird, wenn Suprarenin (1 : 1000) zur Hand ist. Die intravenöse Injektion von Diphtherieserum ist bei der Serumprophylaxe nicht zu empfehlen.

Zur Minderung der Gefahren bei der Serumkrankheit im engeren Sinn (Gruppe 3) haben sich die Hersteller von Serum nicht ohne Erfolg bemüht, durch *gereinigtes Serum* die Menge des injizierten Fremdeiweißes auf ein Mindestmaß zu beschränken. Allerdings gelingt es nicht, die Artspezifität von Tierserum ganz aufzuheben, hingegen ihre Schutzeigenschaft zu erhalten. Somit bleibt nur eine weitgehende Reinigung mit Hilfe fraktionierter Ausfällung (Salz, Alkohol) oder durch fermentative Aufbereitung. Es hatte sich nämlich herausgestellt, daß antitoxisches Globulin proteolytischen Fermenten gegenüber weniger empfindlich ist als das begleitende Serumeiweiß. Seit Anwendung dieses sogenannten *Fermoserums* ist die Serumkrankheit seltener geworden.

Zur *Therapie* der *Sofortreaktion nach Seruminjektion* haben sich die mehrmaligen subkutanen Injektionen von 0,2—1,0 ccm 1‰iger Adrenalin-Lösung bewährt. Nur bei schwerem anaphylaktischen Schock sollte Adrenalin-Lösung intravenös verabreicht werden. Besser als langsame Kalziumglukonat-Injektion (10 ccm einer 10- bis 20%igen Lösung) scheinen bei schweren Erkrankungen ACTH, Cortison, Prednison oder Predni

Reinjektion tritt dann ein wenn die Erstinjektion mehr als 4 Monate zurückliegt (70 18) Mit Sicherheit läßt sich allerdings nicht voraussagen von welchem Termin ab eine Reinjektion gefahrlos wird Immerhin kommt eine Sofortreaktion 4 Jahre nach der *Erstinjektion ganz selten vor Urticaria und Erythem leiten häufig diesen Symptomen* komplex ein Weiterhin können Ödeme Fieber Blutdrucksenkung Übelkeit Erbrechen Durchfälle Kopfschmerzen Muskel und Gelenkschmerzen auftreten. Alle Erscheinungen pflegen innerhalb weniger Tage abzuklingen Selten ist ein Verlauf in Schuben oder eine Krankheitsdauer über eine Woche zu beobachten

Bei 6% der Kinder die erstmalig Serum injiziert erhalten ist mit einer *Serumkrankheit im engeren Sinne* (Gruppe 3) zu rechnen Erwachsene zeigen im allgemeinen kräftigere Reaktionen und erkranken häufiger Exanthem und Fieber treten durchschnittlich am 7 Tage (6 —15 Tag) nach der Seruminjektion auf Beim Säugling pflegt das Erythem zu fehlen aber auch bei milder verlaufenden Erkrankungen kann Fieber ohne Exanthem die einzige klinische Manifestation darstellen Ödeme oder Präödeme Milzvergrößerung und Lymphknotenschwellungen treten nicht so regelmäßig auf Im Blutbild ist zunächst eine Leukozytose dann mit Auftreten von Eosinophilen und Plasmazellen eine Leukopenie zu erkennen Konjunktivitis Laryngitis Bronchitis Albuminurie Gastroenteritis und hepatischer Ikterus sind nur selten mit den obengenannten klinischen Symptomen kombiniert Innerhalb 4—7 Tagen verschwinden gewöhnlich alle Symptome Weniger häufig kommt es zu mehreren Schüben Nur in seltenen Fällen treten gelegentlich mit Erbrechen und Delirien Krämpfe auf bevor ein morbilliformes oder scarlatiniformes Exanthem erscheint das durch eine Purpura kompliziert werden kann Ein Enanthem wird fast nie beobachtet

Maßnahmen zur Verhütung der Serumüberempfindlichkeitsreaktion

Da im Falle primärer Serumüberempfindlichkeit die Frage nach vorheriger Seruminjektion verneint wird muß die Frage nach Überempfindlichkeitserscheinungen jeder Art immer angeschlossen werden um solchen Reaktionen vorbeugen zu können Es sollte daher vor jeder Seruminjektion nach Nesselsucht Heufieber Asthma Quincke ödem Migräne und Ekzem gefragt werden Die Fragen sollten sich nicht nur auf den Patienten beziehen sondern auch auf die Blutsverwandten und Familienmitglieder in der Aszendenz ausgedehnt werden

Da die Angaben der Eltern oft ungenau sind und von *Kranken selbst nicht gemacht* werden können ist *in jedem Falle* eine *Vorprobe* zu empfehlen Um die Verträglichkeit des Serums zu prüfen injiziert man 0 1 ccm 1 10 bis 1 20 verdünnten Serums (physiologische NaCl Lösung) intrakutan Wenn nach 10 besser nach 20 Minuten keine Reaktion in Form einer Hautquaddel mit Rötung der Umgebung und Pseudopodienbildung eintritt so kann die volle Menge Serum gegeben werden Sind Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt so sollte schon zur intrakutanen Probe eine Verdünnung von 1 1000 Verwendung finden Die Belastung des praktischen Arztes könnte gemildert werden wenn jeder Serumpackung eine Ampulle mit verdünntem Serum 1 20 beigefügt würde

Statt der Intrakutanprobe kann auch die *Augenprobe* Verwendung finden Hierzu wird verdünntes Serum in den Konjunktivalsack geträufelt Bei Überempfindlichkeit

beginnen nach 10—20 Minuten Bindehautrotung Brennen und Tranenfluß Da die hier auftretenden Reaktionen unter Umstanden sehr heftig sein konnen, ist die intra kutane Probe vorzuziehen In manchen Fallen bleibt die Überempfindlichkeit auf eine Art Serum beschrankt so daß die Möglichkeit gegeben ist statt Pferdeserum das fur den Menschen vertraglichere Serum vom Rind zu benutzen Schließlich steht auch noch Serum vom Schaf oder von der Ziege zur Verfugung doch es gibt keine Tierart deren Serum nicht Serumkrankheit erzeugen könnte Selbst artgleiches Serum vom Menschen bewirkt zuweilen Reaktionen

In der eingehenden Anamnese und einer entsprechenden Vorprobe sind also die wichtigsten Maßnahmen zur *Verhutung des primaren Serumschocks zu sehen*

Zur Verhutung einer Serumkrankheit nach wiederholter Injektion kann eine *fraktionierte Seruminjektion* nach dem alten Verfahren von *Besredka* (8) erfolgen 0 1 bis 0,2 ccm Serum subkutan nach 1 Stunde 0 5 ccm nach einer weiteren Stunde die restliche Serummenge intramuskular Das Verfahren von *Stolte* (96) ist deswegen vorzuziehen weil dem Serum sofort Adrenalin zugesetzt wird *Stolte* empfiehlt folgendes Schema Erstinjektion (intramuskular) von 0 5 ccm Serum mit Zusatz von 0 1 ccm Suprarenin Losung 1 1000 Im Abstand von 20 Min erfolgen die nachsten drei Injektionen mit 1 ccm 2 ccm, 2 ccm Sind 5,5 ccm gespritzt so können nach weiteren 20 Minuten 10 ccm injiziert werden Weitere evtl hohere Serumgaben erfolgen dann im gleichen Zeitabstand 5—10 ccm sind 0,2 ccm Suprarenin Losung großeren Serummengen 0 3 ccm Suprarenin Losung 1 1000 zugesetzt Werden die subkutanen bzw intramuskularen Injektionen reaktionslos vertragen so gilt vorstehendes Schema Sollte nach einer Injektion eine wenn auch nur leichte Reaktion auftreten (Pulsbeschleunigung Unruhe zartes Exanthem) so muß die gleiche Dosis nach Abklingen aller Erscheinungen noch einmal gegeben werden Zum zweitenmal wird eine Reaktion sehr selten beobachtet Auch dann braucht man die Serumgabe nicht abzulehnen vielmehr sollte die gleiche Dosis wiederholt werden bis sie reaktionslos vertragen wird Erst dann kann weiter gesteigert werden

Fur die Praxis ist nach den bisher vorliegenden Erfahrungen daran festzuhalten daß eine Seruminjektion nur dann vorgenommen wird wenn Suprarenin (1 1000) zur Hand ist Die intravenose Injektion von Diphtherieserum ist bei der Serumprophylaxe nicht zu empfehlen

Zur Minderung der Gefahren bei der Serumkrankheit im engeren Sinn (Gruppe 3) haben sich die Hersteller von Serum nicht ohne Erfolg bemuht durch *gereinigtes Serum* die Menge des injizierten Fremdeiweißes auf ein Mindestmaß zu beschranken Allerdings gelingt es nicht die Artspezifitat von Tierserum ganz aufzuheben hingegen ihre Schutzeigenschaft zu erhalten Somit bleibt nur eine weitgehende Reinigung mit *Hilfe* fraktionierter Ausfallung *(Salz Alkohol)* oder durch fermentative Aufbereitung Es hatte sich namlich herausgestellt daß antitoxisches Globulin proteolytischen Fermenten gegenuber weniger empfindlich ist als das begleitende Serumeiweiß Seit Anwendung dieses sogenannten *Fermoserums* ist die Serumkrankheit seltener geworden

Zur *Therapie* der *Sofortreaktion nach Seruminjektion* haben sich die mehrmaligen subkutanen Injektionen von 0 2—1 0 ccm 1‰iger Adrenalin Losung bewahrt Nur bei schwerem anaphylaktischen Schock sollte Adrenalin Losung intravenos verabreicht werden Besser als langsame Kalziumglukonat Injektion (10 ccm einer 10 bis 20%igen Losung) scheinen bei schweren Erkrankungen ACTH Cortison Prednison oder Predni

schon zu wirken (16 62) Handelt es sich um eine gewöhnliche Form der Serumkrankheit so bedarf es keiner besonderen Therapie Wichtig bleibt die oben besprochene Prophylaxe dieser häufig vermeidbaren Erkrankung *Für die Praxis ist zu empfehlen daß jeder Arzt nach langsamer subkutaner oder intramuskulärer Injektion 20 Minuten wartet ob der Patient die Injektion gut vertragen hat* In keinem Falle sollte schließlich die Furcht vor einer Überempfindlichkeitsreaktion dazu führen eine notwendige Seruminjektion zu unterlassen

Zusammenfassung

Überblickt man die Ergebnisse so ist an der Wirksamkeit der aktiven Diphtherieschutzimpfung im Hinblick auf eine Verminderung der Letalität nicht zu zweifeln Die Erfahrungen der letzten 10 Jahre besonders in Frankreich und in der Bundesrepublik haben wiederum gelehrt daß die kunstgerechte Durchführung der aktiven Diphtherieschutzimpfung keinen absoluten Schutz vor der Erkrankung gewährt Für die Praxis hat die Tatsache insofern große Bedeutung als jeder Arzt auch bei Schutzgeimpften mit einer Diphtherieerkrankung rechnen muß und schon im Verdachtsfalle der Erkrankung ebenso wie bei den Ungeimpften antitoxinhaltiges Serum verabfolgen also die passive Immunisierung durchführen sollte Angehörige eines erkrankten Kindes lassen sich am besten durch *Simultanimpfung* schützen (Serum mit 500 bis 2000 AE nebst nachfolgender aktiver Schutzimpfung) Bei geimpften Personen reicht die Wiederholungsimpfung (s u) aus

Indikation und Durchführung Die Diphtherieschutzimpfung ist in der Bundesrepublik freiwillig Für epidemiologische Ausnahmebedingungen mußte allerdings gesetzlich festgelegt werden daß Pflichtimpfungen für bestimmte Jahrgänge (1—14 Jahre) angeordnet werden können Dieses Vorgehen hat sich in Baden Württemberg Rheinland Pfalz und in Berlin durchaus bewährt Kommen in Kinderheimen Krippen und Internaten immer wieder Diphtherieerkrankungen vor so ist die Schutzimpfung unbedingt zu empfehlen Besonders unerwünscht sind in Erholungsheimen Erkrankungen an Diphtherie so daß eine rechtzeitig vorgenommene Diphtherieschutzimpfung für alle zur Verschickung vorgesehenen Kinder angezeigt ist

Die Diphtherieschutzimpfung sollte allein oder besser noch zusammen mit der Impfung gegen Tetanus und Keuchhusten früh im 1 Lebensjahr begonnen werden Als Impfstoff hat sich in Deutschland vorwiegend das an Aluminiumhydroxyd adsorbierte gereinigte Formoltoxoid bewährt Zweimalige noch besser dreimalige subkutane oder intramuskuläre Injektion jeweils im Monatsabstand ist geeignet bei einer Impfstoffmenge von 0 5—1 0 ccm eine gute Basisimmunität zu erzielen Als günstiger *Zeitpunkt* im Säuglingsalter wäre der Zeitraum vom 3 —5 Lebensmonat zu nennen Vom 7 Monat ab bleibt dann genügend Zeit für weitere Impfmaßnahmen *Wiederholungsimpfungen* sollten im 2 6 und 14 Lebensjahr letztere mit verminderter Dosis (0 1—0 3 ccm) erfolgen

Diesen Routine Wiederimpfungen sind die wichtigen *Wiederholungsimpfungen bei Exposition* an die Seite zu stellen bei denen eine rasche Erhöhung des Antitoxintiters erreicht werden soll Nach Diphtheriekontakt wird man dann im Gegen

satz zu den Routineimpfungen Einzelimpfstoff bevorzugen der leichtlöslich und gut resorbierbar sein soll (Toxoid)

Gegenindikationen Akute Erkrankungen bilden eine zeitlich bemessene *Kontraindikation* Bei Anamnese mit Hirnleiden und starken Fieberreaktionen mit oder ohne Krampf nach vorangegangenen Impfungen sollte ebenfalls nicht geimpft werden Schwere Allergiker können dagegen vorsichtig mit kleinen häufigen Dosen von Diphtherieimpfstoff immunisiert werden In diesem Falle sollte bei Kindern über 10 Jahre vor Verabreichung der vollen Impfdosis die Empfindlichkeit gegen Diphtherietoxoid getestet werden Dazu injiziert man intrakutan 0 1 ccm einer Verdünnung 1 100 von flüssigem Diphtherietoxoid nach 48 Stunden wird abgelesen Eine positive Reaktion besteht dann wenn Rötung und Infiltration in einem Durchmesser von 10 mm oder mehr vorhanden sind (58) In solchem Fall sollte zunächst 0 05 ccm Impfstoff subkutan gegeben und im Wochenabstand noch 4 Injektionen (jeweils doppelte Dosis) verabfolgt werden bis eine Impfstoffmenge von 0 75 ccm erreicht ist

Es ist heute bewiesen daß uns mit der Diphtherieimpfung eine wirksame Bekämpfung der Diphtherie als Seuche möglich ist Die Statistiken der Weltliteratur lassen erkennen daß wir bei den Ungeimpften 5—10mal häufiger als bei Geimpften mit Erkrankungen zu rechnen haben Je nach Schwere der Epidemie ist die Letalität der Nichtgeimpften 2—11mal größer als bei Geimpften Besonders gute Erfolge sind zu erwarten wenn 70% der Bevölkerung und mehr geimpft worden sind Die Diphtherieimpfung kann heute als weitgehend ungefährlich und sehr wirksam bezeichnet werden

Die prophylaktische *passive Immunisierung* mit Diphtherieserum wird vorgenommen wenn ein sofort einsetzender Schutz gegen Erkrankung in Anstalten oder sonstigen Gemeinschaften erzielt werden muß Dazu reichen 500—2000 AE aus Nach Möglichkeit sollte Fermoserum gewählt werden um der besprochenen Serumüberempfindlichkeit entgegenzuwirken

Schrifttum

1 Anders W u E Meier Zbl Bakt Orig 168 61 (1957)
2 Anderson J M and D Morris Lancet I 537 (1950)
Anderson J M C E Happold P Mc Leod and E Thompson J Path Bact 34 667 (1931)
3 D Antona G Rev immunol Paris 14 101 (1950)
4 Barr M A T Glenny u K J Randall Lancet II 324 (1949)
— Lancet I 6 (1950)
Barr M A T Glenny u H Parish Lancet I 713 (1952)
Barr M A T Glenny u N R Butler Brit Med J 4940 635 (1955)
5 Behr W Die Diphtherie Erg inn Med 52 160 (1937)
6 v Behring E Dtsch med Wschr 16 1145 (1890)
— Dtsch med Wschr 39 873 (1913)
— Verh dtsch Kongr inn Med 31 1 (1914)
— Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten Verlag August Hirschwald Berlin 1912
7 Beisheim W Dtsch med Wschr 74 1246 (1949)

8 Besredka A Ann Inst Pasteur 21 950 (1907)
— Ann Inst Pasteur 37 935 (1923)
9 Brainard H D W Kiyam M Scaporone u L O Cara New England J Med 246 550 (1952)
10 *Brandon C and D T Fraser J of Immunolog 31 397 (1936)*
11 Brieger A und C Frankel Berliner klin Wschr 27 241 (1890)
12 Mc Closkey B P Lancet I 659 (1950)
13 Clauberg K W und G Tamowsky Dtsch Arztebl 71 66 (1941)
14 Conradus H Berliner Statistik 10 151 (1956)
15 Eaton M D J Bacteriology 31 347 (1936)
— J Bacteriology 31 367 (1936)
16 Ehrlich P B Klin Jb 6 299 (1897) zit in H Schmidt Grundlagen der spezifischen Therapie Bruno Schultz Berlin 1940 S 454
17 Ecke R Mschr Kinderheilk 97 86 (1949)
18 Fanconi/Wallgren Lehrbuch der Paediatrie Benno Schwabe Basel Stuttgart 1956
19 Faragó F Zschr Hyg 118 417 (1936)
20 Fraser D T E L Bavery u K C Halpern Canad public Health 31 376 (1940)
Fraser D T Bull N Y Acad Med 21 332 (1948)
21 Geffen D H Med Offr 83 137 (1950)
22 *Georgi W zit b H Schmidt Behringwerk Mitt 21 57 (1942)*
23 Glenny A T J of Hyg 13 63 (1913)
Glenny A T u H J Sudmersen J of Hyg 20 176 (1921)
Glenny A T u B E Hopkins Brit J exp Path 4 283 (1923/1924)
Glenny A T u C G Pope J Path Bact 27 261 (1924)
Glenny A T et al J Path Bact 29 38 (1926)
Glenny A T u M Barr J Path Bact 34 131 (1931)
24 Gobel Fr u J Stroder Dtsch med Wschr 35/36 389 (1948)
25 Gottstein A Epidemiologische Studien uber Diphtherie und Scharlach Berlin 1895
— Die Periodizitat der Diphtherie und ihre Ursachen Berlin 1903
— Ther Mh 12, 605 (1901)
— Ther Mh 16 177 (1922)
26 *Grant J Brit med J II 66 (1953)*
27 Graser C Praxis Bern 45 630 (1956)
28 Greenberg L Bull World Health Organizat 13 367 (1955)
Greenberg L F R Chown R E Willits A N Beattie J L Gayton u G C Kenning *Canad J Publ Health 45 103 (1954)*
29 Gautier P Méd et Hyg 10 230 (1952)
30 v Groer F u K Kassowitz Zschr Immunit forsch 28 327 (1919)
31 *Gross W O Dtsch med Wschr 79 829 (1954)*
32 Gundel M Die ansteckenden Krankheiten Georg Thieme Verlag Stuttgart 1950
— Dtsch med Wschr 61 1145 (1935)
33 Halpern S R u D Halpern J of Pediatr 47 60 (1955)
34 Heinzmann K u L Grun Dtsch med Wschr 31/32 437 (1947)
35 Hempel H C Kinderarztl Praxis 22, 364 (1954)
— Dtsch Gesundheitsw 19 566 (1953)
36 *Hill A B u J Knowelden Brit med J II 1 (1950)*
37 Holt L B Lancet I 282 (1947)
— Developments in diphtheria prophylaxis London 1950
Holt L B u G Bousfield Brit med J I 695 (1949)
38 Hottinger A Die Diphtherie Handb d Inn Med Bd I Springer Berlin 1952
39 Hughes R R British Med J 1946 685
40 Ipsen J J of Immunology 51 325 (1946)
41 Jensen Cl *C r Soc Biol* 108 528 532 539 543 552 555 577 (1931)
42 Joppich G Öff Gesundheitsd 13 1 (1951)
— Kinderarztl Praxis 21 399 (1953)
43 Kappert A Schweiz med Wschr 73 257 (1943)

44 Kleinschmidt H Jb Kinderhk 86 263 (1917)
— Behringwerk Mitt 21 100 (1942)
— N med Welt 6 210 (1950)
— Kinderärztl Praxis 19 34 (1951)
45 Koehn A u J Müller Ärztl Wschr 10 377 (1955)
46 Köttgen U u G Funke Klin Wschr 19/20 347 (1949)
47 Korus R F R M Albrecht u F B Locke Amer J Pub Health 42 153 (1952)
48 Lahiri D C Brit med J 4806 370 (1953)
49 Mc Leod J W u D T Robinson Bact Rev 7 1 (1943)
— Lancet I 97 (1948)
— J Path 62 137 (1950)
50 Liebling J u H E Schmitz J Pediatr 23 430 (1943)
51 Löffler F Mitt Reichsgesundh Amt 2, 421 499 (1884)
52 Löwenstein E Zschr Hyg 62, 491 (1909)
— Zschr exper Path u Ther 15 283 (1913)
53 Martin J K Arch Dis Childh 25 1 (1950)
54 Mason J H J Hyg London 48 418 (1950)
— Lancet I 504 (1951)
55 O Meara R A Q J Path Bact 51 317 (1940)
— Mschr Kinderheilk 98 57 (1950)
56 Melnik J H u N Ledninko J Inf Dis Chicago 90 279 (1952)
57 Mertens E Helvet paediatr Acta 5 95 (1950)
58 Moloney P J u C J Fraser Amer J Publ Health 17 1027 (1927)
59 Mueller J H J Bact Baltimore 36 499 (1938)
60 Muller W u G Jacoby Klin Wschr 15 819 (1936)
61 Mumme K Hamburger Ärzteblatt 1948 234
62 Nelson, W E *Textbook of Pediatrics Sixth Edition W B Saunders Company Philadelphia* & London 1956
63 Nicolle A D Césari et P Déba zit b H Schmidt Behringwerk Mitt 21 57 (1942)
64 Norlin G Acta path Scand 1943 Suppl 50
65 Northrop J H J Gen Physiol 25 465 (1942)
66 Oster H Öff Ges Dienst 16 13 (1954)
67 Pappenheimer A M u S J Johnson Brit J Exper Path 17 335 (1936)
Pappenheimer S M jr H P Lundgren u J W Williams J Exper Med 71 247 (1940)
68 Paschlau G Z Hyg 129 42 (1949)
— Dtsch med Wschr 10 313 (1949) Dtsch. med Wschr 8 245 (1949)
69 Pillemer L L Blum J H Lepow O A Ross E W Todd u Al C Wardlaw Science 120 279 (1954)
70 Pirquet, C u B Schick Die Serumkrankheit. Wien 1905
71 La Placa M E Suzzi Valli S Migliarese-Malesani u R Candela Clin pediatr 37 100 (1955)
72 Pope C G Brit. J Exper Path 13 207 (1932)
Pope C G u M F Stevens Lancet II 1190 (1932)
— Brit J Exper Path 34 241 (1953)
73 Prigge R Arb Paul Ehrlich Inst. 51 108 (1951)
— Bull World Health Organizat 9 843 (1953)
— Bull World Health Organizat 13 473 (1955)
— Arzneimittel Forsch 5 407 (1955)
— Arzneimittel Forsch 6 1 (1956)
74 Prinzing F Wurttembg med. Korrespond 59 1 (1889)
— Handb d med Statistik Jena 1906
75 Ramon G Compt. rend Acad sci Paris 177 1338 (1923)
— Ann Inst Pasteur 38 1 (1924)
— Compt rend Soc Biol Paris 93 506 (1925)
— La lutte preventive contre les maladies infectieuses de l'homme et des animaux domestiques au moyen des vaccines Paris 1955

76 Mc Reynolds W U W H Havener u M A Petrocelos Amer J Dis Child 86 601 (1953)
77 Rendu R Brit Med Journ 4533 839 (1947)
— Schweiz med Wschr 1948 307
— Presse méd 60 364 (1952)
78 Rosa A u M *La Placa Giorn mal infett parassit 8 41 (1956)*
Rosa A M La Placa A Fusaroli u G Lodi Clin pediatr 36 727 (1954)
79 Rothen A J Gen Physiol 25 487 (1942)
80 Roux E u M A Yersin Ann Inst Pasteur 2, 629 (1888)
— Ann Inst Pasteur 3 273 (1889)
— Ann Inst Pasteur 4 385 (1890)
81 de Rudder B Die akuten Zivilisationsseuchen Georg Thieme Verlag Leipzig 1934
— Z Kinderheilk 64 265 (1944)
82 Rudolph G u J Cohen J Am med Ass 102 900 (1934)
83 Santopadre G u I Poli Clin pediatr 37 483 (1955)
84 Siebenmann Ch J Path Bact 43 261 (1936)
85 Siegl J Arch Kinderhk 88 525 (1929)
86 Siegert P Dtsch med Wschr 74 769 (1949)
87 *Sorrentino C Pediatria 39 849 (1931)*
88 Spranger H Veroffentlichungen auf dem Gebiet der Medizinalverwaltung XXIV Heft 3 Verlag Richard Schoetz Berlin 1927
89 Sutherland J M Arch Dis Childh London 28 149 (1953)
90 Schäfer K H Dtsch med J 3 142 (1952)
91 Schall L Dtsch med Wschr 22, 781 (1938)
92 Schmidt H Grundlagen der Spezifischen Therapie Bruno Schultz Berlin 1940
— Behringwerk Mitt 1950 Heft 23
— in K Hansen Allergie Georg Thieme Verlag Stuttgart 1957
93 Schneider L u J Szathmary Z Immun forsch 94 465 (1938)
— Z Immun forsch 95 169 177 189 (1939)
— Z Immun forsch 98 24 (1940)
94 Scholz W Zschr ges exper Med 32 158 (1923)
95 Stammler A Ärztl Wschr 3/4 42 (1949)
96 Stolte K Kinderärztl Praxis 19 38 (1951)
97 Telegdi J u G Polgar Orv hétil Budapest 1953 555
98 Vahlquist Bo Lancet I 16 (1949)
Vahlquist Bo U Murray u G Persson Acta paediatr Scand 35 13 (1948)
Vahlquist Bo u C Hogstedt J Immunol 62 272 (1949)
Vahlquist Bo u Nordbring Acta paediatr 41 53 (1952)
Vahlquist Bo L Hesselvik u H Ericsson Acta paediatr 43 15 (1954)
99 Vogelsang T M J of Infect Dis Chicago 85 17 (1949)
100 Wergeland H Nord hyg Tskr 28 141 (1947)
101 Wildfuhr G Zschr inn Med 4 510 (1949)
— Arch Hyg 133 195 (1950)
102 Wilson G S et al Lancet II 1223 (1956)
103 Wishart F O Canad Publ Health J 34 509 (1943)
Wishart F O C W Carr u L K Jackson Canad Publ Health J 43 121 (1952)
104 Wohlfeil T Die Diphtherieseuchenwelle in Deutschland und ihre Bekampfung mittels der aktiven Schutzimpfung Veroffentlichungen aus dem Gebiete des Volksgesundheitsdienstes Berlin 1939
105 World Health Org Techn Rep Ser 1953 61
106 Wright G P u W M Clark Brit med Journ II 46 (1944)

DIE TETANUSSCHUTZIMPFUNG

von F Hansen

Geschichtliche Entwicklung

1884 bewiesen *Carle* und *Rattone* die kunstliche Übertragbarkeit eines Tetanus vom Menschen auf Versuchstiere Im selben Jahre gelang es *Nicolaier* mit anaeroben im Erdboden vorkommenden Bakterien experimentell Starrkrampf zu erzeugen Die gleichen Erreger wies *Rosenbach* 1886 auch beim tetanuskranken Menschen nach Bald darauf gluckte *Kitasato* die Reinkultur von Clostridium (Cl) tetani (1888) und 1891 wiesen *Kitasato* *Brieger* u a in Kulturfiltraten das Tetanustoxin nach mit dem es *Behring* u *Kitasato* gelang 1890 von Kaninchen und 1891 von Pferden Antitoxin zu gewinnen (1 2) 1946 stellten *Pillemer* u *Mitarb* das Toxin in kristallisierter Form dar

Bald schon wurde die recht begrenzte Heilwirkung des antitoxischen Serums bei manifestem Tetanus erkannt Die rechtzeitige prophylaktische Serumgabe bewahrte sich dagegen bei zahllosen Verwundeten des 1 Weltkrieges sie verhutete einen großen Teil der qualvollen Erkrankungen an Starrkrampf mit ihrem so haufig tod lichen Ausgang

Erste Versuche mit einer aktiven Immunisierung machten 1909—1919 *Eisler* und *Lowenstein* in Wien sie benutzten nach dem Vorgang von *Burckhard* (1895) und *Salkowsky* (1898) ein formolisiertes Toxin Es gelang ihnen bei Tieren eine maßige Immunitat anzuregen Weitere Versuche an 24 Menschen schlugen fehl das Serum der Immunisierten neutralisierte noch nicht einmal 1 Dosis letalis minima (Dlm) fur Mause Auch Versuche von *Vallée* und *Bazy* (1917) an 7 Verwundeten mit einem durch Jodtrichlorid abgeschwachten Toxin blieben ohne praktische Folgen 1921 immunisierten *Buxton* und *Glenny* Pferde erfolgreich mit Toxin Antitoxingemischen Die entscheidenden Versuche die die aktive Immunisierung gegen Tetanus zu der erfolgreichsten Schutzimpfung gegen eine bakterielle Infektion machten stammen von *G Ramon* der 1923 mit *Descombey* bei Pferden und 1924 mit *Zoeller* beim Menschen eine solide antitoxische Immunitat erzeugen konnte *Ramon* benutzte wie *Lowenstein* als Antigen ein durch Formol entgiftetes Toxin das er Anatoxin nennt und das im deutschen und englischen Sprachraum mit Toxoid bezeichnet wird Wegen der starken und anhaltenden Impfimmunitat wurde die aktive Tetanusschutzimpfung 1936 fur die franzosische Armee obligatorisch gemacht Der Großteil der englischen Truppen ließ sich seit 1938 freiwillig impfen Bei Kriegseintritt waren alle Angehorigen der USA Streitkrafte aktiv gegen Tetanus immunisiert Diese Maßnahme bewahrte sich glanzend (3 4 5 6 7 8)

Je mehr die Erinnerung an den 1 Weltkrieg verblaßte desto haufiger bezweifelte man den Nutzen der Serumprophylaxe Die Diskussion wurde durch die zwar nicht haufigen aber unzweifelhaften Versager die Begleit und Folgeerscheinungen und die sehr seltenen schweren ja sogar todlichen Schockreaktionen entfacht Trotz man

der Vorschläge (9, 10) führte man die aktive Immunisierung, die alle Unzulänglichkeiten der passiven Prophylaxe beseitigt, außer bei dem kleinen Kontingent der Fallschirmjäger in der Deutschen Wehrmacht nicht ein. Mangel an Einsicht und Schwerfälligkeit verurteilten viele deutsche Soldaten zu einem qualvollen Tod. Selbst 1952 konnte man noch lesen, nachdem die Weltöffentlichkeit längst über die kaum zu überbietenden Erfolge der aktiven Schutzimpfung unterrichtet worden war, der Nutzen der aktiven Immunisierung sei noch nicht erwiesen (11).

Inzwischen haben die meisten Länder Impfprogramme entwickelt, die die Tetanusschutzimpfung in Kombination mit der Diphtherie- und Keuchhustenschutzimpfung schon bei Säuglingen vorsehen. Diese Methode hat sich in weitem Umfang durchgesetzt und beginnt zunehmend Früchte zu tragen.

Der Keim und sein Gift

Cl. tetani ist ein obligater Anaerobier, in jungen Kulturen grampositiv, in älteren Kulturen oft gramnegativ. Die Größe ist 4—10 μ × 0,4—0,6 μ. Fadenbildung kommt vor. Charakteristisch sind die Trommelschlegelformen der sporenhaltigen Stäbchen und die wegen peritricher Begeißelung lebhafte Beweglichkeit, die bei Zutritt von O_2 rasch verloren geht (12). Bisher sind wenigstens 10 Typen serologisch unterscheidbar, wobei das thermolabile Geißel- oder H-Antigen die Typen charakterisiert, während das gruppeneigene thermostabile somatische polysaccharidhaltige O-Antigen im wesentlichen bei allen Typen gleich ist.

Die *Keimisolierung* gelingt am besten im Tierversuch. Mäusen oder Meerschweinchen wird das Untersuchungsmaterial in eine Hauttasche geimpft. Die Begleitflora kann vorher durch Erhitzen abgetötet werden. Tetanussporen überdauern meistens eine Wärmeeinwirkung von 100° über 1—2 Stdn. Mit dem Organbrei infizierter Tiere werden *Kulturen* angelegt, z. B. auf Leberbouillon nach *Tarozzi* oder auf Thioglykolatnährböden. Kultursubstrate für die Impfstoffherstellung dürfen kein Pepton enthalten wegen seiner starken allergisierenden Wirkung; es wird durch Kaseinhydrolysat oder Schweinemagenhydrolysat ersetzt. Fe ist als Wuchsstoff unentbehrlich. Toxin wird bei konstanter Temperatur von 35,1° C optimal gebildet (3).

Nicht alle Stämme machen auf bluthaltigen Nährboden eine geringe Hämolyse, die immunologische Funktion dieses *Tetanolysins* ist unwesentlich. Noch ungeklärt ist die pathogenetische Bedeutung der antigenen *Gelatinase* und der inkonstant gebildeten *Peptidase*. Der wichtigste Bestandteil von Cl. tetani ist ein starkes krampferzeugendes Gift, das *Tetanospasmin*, das in flüssigen Nährböden erst am Ende der Wachstumsperiode nach 8—10 Bebrütungstagen meßbar zunimmt. Außer den pathogenen, giftbildenden Stämmen gibt es Keime mit geringem oder fehlendem Giftbildungsvermögen. Das Toxin wird während des Kulturwachstums vielleicht nur von zugrunde gehenden Bazillen (13) in die Nährflüssigkeit abgegeben; es wird durch Hitze, Oxydation und durch Ultraschall bei Gegenwart von O_2 rasch zerstört. In 40%igem Methylalkohol bei pH 4,5—5,25, bei Ionenstärke 0,09 und bei —5° C fällt das Tetanustoxin quantitativ aus. *Pillemer* (14) gewann so ein gereinigtes Toxin, dessen Dlm für Mäuse auf mg N bezogen $6{,}6 \times 10^{-7}$ betrug. Das kristallisierte Toxin verliert bei 0° C schnell seine Giftigkeit, ohne indessen seine antigenen Eigenschaften einzubüßen; es wird also in ein Toxoid umgewandelt. Auch in Bouillonkulturen bildet sich stets neben dem Toxin eine wechselnde Menge Toxoid, das zum Unterschied von dem durch Formol erzeugten Toxoid als *Ehrlich*sches Toxoid bezeichnet wird. Es entsteht durch Verbindung der toxophoren Gruppen zweier Toxinmoleküle. Von den verschiedenen experimentellen Möglichkeiten, Tetanustoxin bei Bewahrung seiner antigenen Eigenschaften zu entgiften, ist die Gewinnung des irreversiblen Formoltoxoids für die Immunisierung von Mensch und Tier am geeignetsten

Natürliche Tetanusimmunität

1 Resistenz Die Giftempfindlichkeit verschiedener Tierarten schwankt in sehr weiten Grenzen Bei Verwendung ungereinigter Toxine waren Meerschweinchen 6mal empfindlicher als Mäuse Pferde sogar 12mal Menschen scheinen die gleiche Giftempfindlichkeit wie Pferde zu besitzen Dagegen waren Kaninchen 100mal weniger empfindlich als Mäuse und Hühner sogar 30000mal Die unterschiedliche Giftempfindlichkeit beruht nicht auf dem Mangel oder Vorhandensein von Antitoxin Fette haben ein starkes Giftbindungsvermögen und können Toxin in eine ungiftige Form umwandeln Dies würde die erstaunliche Widerstandsfähigkeit vieler Vogelarten erklären da die Dotter reichlich ungesättigte Fettsäuren enthalten 10 γ einer konjugierten Fettsäure entgiften 1 Dlm für die Maus (15)

2 *Immunität* Im Darm von Wiederkäuern ist Cl tetani fast regelmäßig zu finden Die wechselnde Antitoxinmenge im Serum von Schafen und Ziegen kann daher als Folge einer dienteralen Antigenaufnahme verstanden werden Am meisten Antitoxin besitzen Rinder und zwar Kühe bei weitem mehr als Ochsen Bei Stieren wurde kein Antitoxin gefunden Es ist unbekannt ob eine Geschlechtseigentümlichkeit hierfür die Ursache ist oder der fehlende Weidegang der Stiere Bei vielen anderen Säugetieren wurden nur Spuren oder kein Antitoxin nachgewiesen (16)

Beim Menschen konnten *Ramon* und *Zoller* niemals natürlich erworbenes Tetanusantitoxin feststellen obwohl ihre Methode einen Antitoxintiter von 1 20000 noch sicher erfaßte *Tenbroek* u *Bauer* (17) berichten demgegenüber daß bei Chinesen Tetanusbazillen oft im Darm vorkommen daher waren auch gewisse Mengen Antitoxin im Serum nachweisbar Auch *Bu ello* (18) hält Cl tetani für einen Keim der regelmäßig im Darm gesunder Menschen vorkommt *Mayer* (19) gelang dagegen der Keimnachweis im Stuhl nur ausnahmsweise Demnach wird man mit regionalen vielleicht ernährungsbedingten Unterschieden rechnen müssen Neugeborene haben keine Antikörpermitgift die die Immunisierung stören könnte

Experimentelle Grundlagen

Nach manchen Schwierigkeiten setzte sich das *Lowenstein*sche Verfahren zur aktiven Immunisierung von Pferden durch Mit 2mal 10 ml Rohtoxoid in 1 Monat Abstand wurden die Pferde französischer Garnisonen geimpft Auf 22000 Pferde und Maultiere kamen vor Einführung der Schutzimpfung jährlich 59 Erkrankungen und 41 Todesfälle an Tetanus Kein vakziniertes Tier starb nur 1 Tier erkrankte Die Antitoxinbildung wurde durch Zusätze von Tapioka zum Impfstoff um das 10 bis 50fache gesteigert Pferde mit einem Antitoxingehalt im Serum von 1/500 AE/ml waren gegen über einer künstlichen Infektion immun Bei immunisierten Tieren führte die Tetanusinfektion zu einem gewaltigen Titeranstieg Kaninchen und Meerschweinchen lassen sich gut mit Tetanustoxoid immunisieren und selbst Hühner die eine so hochgradige Giftresistenz besitzen können zur Antitoxinbildung angeregt werden (16) Bei Rhesusaffen überrascht die Schnelligkeit mit der immunisierte Tiere auf eine Auffrischdosis

reagieren, schon nach 5 Stdn. war der Ausgangstiter um das 2½fache angestiegen, danach verlangsamte sich die Geschwindigkeit der Antikörperbildung. Sie hielt bis zum 15. Tag an und ging dann wieder zurück. Das Reaktionsvermögen war bei geringem Ausgangstiter besser als bei höherem; individuelle Schwankungen waren unverkennbar (20).

Der Impfstoff

Herstellung. Das sterile, wäßrige Filtrat einer Kulturlösung wird mit Formaldehyd versetzt und 4 Wochen lang bei 38—40° C gehalten. Es soll nur so viel Formol zugesetzt werden, wie zur Entgiftung benötigt wird; ein größerer Überschuß als 0,02% freies HCOH ist nicht erlaubt (21).

Zur *Züchtung* von Cl. tetani sind Nährböden vorgeschrieben, die keinerlei Pferdeeiweiß oder Pepton (*Witte, Berna*) enthalten. Gruppenspezifische Substanzen für die menschlichen Blutgruppen sollen möglichst ganz fehlen. Der Gehalt an Blutgruppensubstanz A darf 0,004 mg/ml, der Gehalt an Blutgruppensubstanz B darf 0,08 mg/ml nicht übersteigen.

Eine derart formolisierte Toxinlösung liefert ein *Rohtoxoid* in flüssiger Form, also einen Fluidimpfstoff; er wurde von *Ramon* mit großem Erfolg verwendet. Die Begleitstoffe der keimfreien Kulturfiltrate fördern die Antitoxinbildung, zugleich können sie aber auch die Verträglichkeit beeinträchtigen. Zur Gewinnung möglichst verträglicher und wirksamer Impfstoffe schien es ratsam, das Rohtoxoid zu *reinigen* und zu *konzentrieren*. Das Formoltoxoid läßt sich von den N-haltigen Bestandteilen der Kulturflüssigkeit durch Fällung mit Azeton, Trichloressigsäure oder bevorzugt mit Ammonsulfat trennen oder an $Al(OH)_3$ adsorbieren. Die so gewonnenen Toxoidmengen werden durch Dialyse oder Elution in lösliche Form gebracht. Die gereinigten Toxoide können zu Fluid-, Präzipitat- oder Adsorbatimpfstoffen aufgearbeitet werden.

Der Zusatz von *Adjuvantien* hat den Zweck, die durch den Impfstoff angeregte Antikörperbildung zu verstärken. *Ramon* fügte deshalb seinem Anatoxin bei der Immunisierung von Pferden Tapioka oder $CaCl_2$ zu. Beim Menschen versuchte man Präzipitatimpfstoffe mit Kalialaun (*Glenny*) oder $Al_2(SO_4)_3$ (*Holt* und *Bousfield*) und das besser verträgliche $Al(OH)_3$ (*Lindenström-Lang, S. Schmidt*), mit dem die meisten der heute üblichen Adsorbatimpfstoffe hergestellt werden. Auch der Zusatz von Typhus-, Paratyphus-A- und B-Vakzine oder von Pertussisimpfstoff fördert die antigene Wirkung des Toxoids. Alle Adjuvantien machen an der Injektionsstelle eine mehr oder weniger deutliche Entzündung. Es scheint, daß die hierdurch erzielte Stimulierung des Mesenchyms die wesentliche Ursache für die verstärkte Antikörperbildung ist. Vielleicht hat hierbei Al eine spezifische Funktion, denn der Körper braucht es bei Immunisierungsprozessen (22). Lokal fand man eine starke Anhäufung phagozytierender Zellen, die Impfstoff enthielten. Die etwas verzögerte Resorption der Adsorbatimpfstoffe kann die verstärkte immunogene Wirkung nicht erklären. Der Zusatz der Al-Verbindungen steigert die Wirksamkeit des Tetanustoxoids um mindestens das 70fache. Der Impfstoff der Behringwerke enthält 25 Vol.-Proz. einer

$Al(OH)_3$-Suspension mit 1% Al_2O_3 = 2,5 mg Al_2O_3/ml und 0,5% Phenol zur Konservierung. Die Bestimmungen der INH verbieten Phenolzusätze (21).

Wertbemessung: Trotz mancher Unzulänglichkeiten wird zur Schätzung des Antigengehaltes der von *Ramon* inaugurierte *Flockungstest* gern benutzt. Bei Mischung abgestufter Mengen eines standardisierten antitoxinhaltigen Serums mit konstanten Mengen einer Toxoidlösung kommt es durch Bindung des Toxoids an Antitoxin zu einer Präzipitation. Die Reaktion verläuft in neutralen Gemischen optimal. Das Röhrchen mit der frühest sichtbaren Flockung enthält also ein neutrales Gemisch, dessen Toxoidgehalt als Lf-Wert (Limes Flockungswert) angegeben werden kann, da der Antitoxingehalt bekannt ist. 1 Lf entspricht 1 E Antitoxin. Die in das Präzipitat eingegangenen Toxoidmengen beweisen wohl ihre Bindungsfähigkeit an Antitoxin, aber damit ist ihre immunisatorische Wirkung noch nicht definiert; diese kann je nach Ausgangstoxin verschieden sein.

Die zuverlässigste Aussage über die immunogenen Eigenschaften eines Impfstoffes gestattet die Bestimmung des *Schutzwertes* nach *Prigge* (23). Hierbei werden 350 g schwere Meerschweinchen mit verschiedenen Toxoiddosen immunisiert. Nach 28 Tagen gibt man eine Testdosis Tetanustoxin, die so bemessen ist, daß 50% nicht immunisierter Tiere nach 5 Tagen sterben. Diejenige Toxoiddosis, die den Tod der Tiere gerade verhütet, ist 1 Schutzeinheit (SE). Diese Methode ist in Deutschland seit dem 1. 8. 1939 zur staatlichen Prüfung vorgeschrieben. 1952 wurde sie auch von der Weltgesundheitsorganisation übernommen. Deutsche Impfstoffe müssen mindestens 30 SE/ml enthalten (Tabelle 1, s. S. 46/47).

Nach einer aktiven Immunisierung werden je nach Tierart, Antigencharge und -menge, Zahl und zeitlichem Abstand der Impfstoffgaben wechselnde Mengen von *Antitoxin* gebildet. Der Antitoxingehalt eines Serums wird nach Einheiten bemessen. Eine Einheit neutralisiert die Giftwirkung einer bestimmten Menge eines Standardtoxins im Tierversuch. Dabei ist eine Dlm die Giftmenge in 0,4 ml Flüssigkeit, die eine Maus von 16 g Gewicht nach s. c. Injektion in 4 Tagen tötet; dies entspricht $6{,}6 \times 10^{-7}$ mg N eines kristallisierten Toxinpräparates (14).

Bis 1928 galten die Behringeinheiten (BE), dann führte man die dänische Antitoxineinheit ein. 1 BE entsprach 160 AE. Seit dem 10. 2. 1939 waren in Deutschland 3000 AE als Schutzdosis vorgeschrieben. Mit Wirkung vom 1. Juli 1950 wurde die amerikanische Einheit allgemein angenommen: 1 U (unit) = 2 AE = 1 IE (internationale Einheit). 1 IE neutralisiert weit über 1000 Dlm für Meerschweinchen. Entsprechend dem doppelten Antitoxingehalt von 1 IE im Vergleich zu 1 AE ist auch der Toxoidgehalt von 1 Lf seit dem 1. Juli 1950 doppelt so groß wie vorher.

Durchführung der Impfung

Die *Impfmethode* ist im Grunde die gleiche, wie sie bei der Keuchhustenschutzimpfung eingehend beschrieben ist (S. 75). Für den flüssigen Toxoidimpfstoff wird vielfach die subkutane Injektion angeraten, bei Kombinations- und Adsorbatimpfstoffen ist die intramuskuläre Injektion vorzuziehen.

Das Tetanustoxoid ist ein sehr starkes Antigen. Man kommt deshalb bei der *Grundimmunisierung* mit 2 Dosen Adsorbatimpfstoff aus, die im Abstand von wenigstens

Tabelle 1. *Einige Tetanusimpfstoffe aus verschiedenen Ländern.* (Nach Angaben in den Fabrikprospekten.)

Nr.	Land	Firma	Typ		Konservierungsmittel	Standard	Injektion				Auffrischung	Prophylaxe bei nichtgeimpften Verletzten
			Fluid	Adsorbat			Volumen	Zahl	Ort	Zeitintervall		
1	Deutschland	A	—	$Al(OH)_3$	+	30 SE/ml	0,5	2	s. c., i. m., nicht subfascial	4, besser 6—8 Wochen		1500—4500 IE plus Toxoid an verschiedenen Stellen injizieren. 10—28 Tage und 3—4 Monate später Toxoid
2	Deutschland	B	—	$Al(OH)_3$	0,5% Phenol	150 SE/ml	0,5	2	s. c.	4—12 Wochen	2—3 Jahre, bei Gefährdung früher	1500—3000 IE plus Toxoid. 10 Tage danach Toxoid
3	Deutschland	D	—	$Al(OH)_3$	0,075% Parachlormetakresol	30 SE/ml	1,0	2	s. c.	wenigstens 4 Wochen	Nach 1 Jahr u. bei Nachoperationen im Narbengebiet von Kriegs- und Unfallwunden	1500—5000 IE plus Toxoid. 10—14 Tage später Toxoid. 14 Tage später Toxoid
4	Deutschland	S	—	$Al(OH)_3$	?	30 SE/ml	1,0	2	s. c.	wenigstens 4 Wochen		
5	Frankreich	P	+	—	?	10 Lf/ml	1. Dosis 1,0; 2. Dosis 2,0; 3. Dosis 2,0	3	s. c.	2—3 Wochen	nach 1 Jahr 2,0 ml, dann alle 4 Jahre	1500 IE plus 1,0 Toxoid, nach 14 Tagen 2,0 Toxoid, n. 14 Tagen nochmals 2,0 Toxoid
6	Schweiz	B	+	—	?	?	1,0	3	s. c.	3—5 Wochen	nach 1 oder mehreren Jahren	1500—5000 IE plus Toxoid. Zuerst Toxoid injizieren. 3 W. später Toxoid. 3 W. später nochmals Toxoid

7	*Sch veiz*	B	—	$Al(OH)_3$	0,01 % Mertholat	?	0,5	2	s c	3—5 *Wochen*	nach 1 Jahr bei jeder tetanus verdächtigen Verletzung nach 10 Jahren wenn seit Grundimmunisierung keine Auffrischungsdosis gegeben	
8	USA	C	+	—	?	NIH	0,5	3	i m c	3—4 Wochen	nach 1 Jahr danach alle 3 bis 5 Jahre	Serum plus Toxoid 6 Wochen nach Verletzung mit aktiver Immunisierung beginnen
9	USA	C	—	$Al(OH)_3$	?	NIH	0,5	2	i m s c	4—6 Wochen	nach 1 Jahr danach alle 3 bis 5 Jahre	Adsorbatimpfstoff nicht zur Simultanprophylaxe oder als Boosterdosis bei Verletzten
10	USA	E	—	$Al(OH)_3$	0,01 % Mertholat	NIH	0,5	2	i m s c	4—6 Wochen	nach 1 Jahr 0,25—0,5 ml b. Schuleintritt danach alle 2 bis 5 Jahre	Bei Verletzungen im 1 Monat nach Beginn der Grundimmunisierung Serum geben
11	USA	W	+	—	?	NIH	1,0	2	s c	6 Wochen	6—12 Monate nach 2 Dosis dann alle 5 J	

NIH = National Institutes of Health Bethe da USA Minimum requirements

Tabelle 1. *Einige Tetanusimpfstoffe aus verschiedenen Ländern.* (Nach Angaben in den Fabrikprospekten.)

Nr	Land	Firma	Typ		Konservierungsmittel	Standard	Injektion			Auffrischung	Prophylaxe bei nichtgeimpften Verletzten
			Fluid	Adsorbat			Volumen	Zahl	Ort	Zeitintervall		
1	Deutschland	A	—	$Al(OH)_3$	+	30 SE/ml	0,5	2	s. c. i. m. nicht subfascial	4, besser 6—8 Wochen		1500—4500 IE plus Toxoid an verschiedenen Stellen injizieren. 16—18 Tage und 3—4 Monate später Toxoid
2	Deutschland	B	—	$Al(OH)_3$	0,5% Phenol	150 SE/ml	0,5	2	s. c.	4—12 Wochen	2—3 Jahre, bei Gefährdung früher	1500—3000 IE plus Toxoid. 10 Tage danach Toxoid
3	Deutschland	D	—	$Al(OH)_3$	0,075% Parachlormetakresol	30 SE/ml	1,0	2	s. c.	wenigstens 4 Wochen	Nach 1 Jahr u. bei Nachoperationen im Narbengebiet von Kriegs- und Unfallwunden	1500—5000 IE plus Toxoid. 10—14 Tage später Toxoid. 14 Tage später Toxoid
4	Deutschland	S	—	$Al(OH)_3$	?	30 SE/ml	1,0	2	s. c.	wenigstens 4 Wochen		
5	Frankreich	P	+	—	?	10 Lf/ml	1. Dosis 1,0 2. Dosis 2,0 3. Dosis 2,0	3	s. c.	2—3 Wochen	nach 1 Jahr 2,0 ml, dann alle 4 Jahre	1500 IE plus 1,0 Toxoid, nach 14 Tagen 2,0 Toxoid, n. 14 Tagen nochmals 2,0 Toxoid
6	Schweiz	B	+	—	?	?	1,0	3	s. c.	3—5 Wochen	nach 1 oder mehreren Jahren	1500—5000 IE plus Toxoid. Zuerst Toxoid injizieren, 3 W. später Toxoid, 3 W. später nochmals To[illegible]

Ergebnisse

Das überzeugendste Ergebnis der aktiven Tetanusschutzimpfung ist die verschwindend geringe Tetanusmorbidität bei regelrecht immunisierten Soldaten im 2. Weltkrieg. Die Angehörigen der *USA Armee* waren obligatorisch vor dem Einsatz mit mindestens 3 Dosen Fluidimpfstoff immunisiert worden; sie erhielten eine oder mehrere Auffrischdosen pro Jahr je nach Exposition. In der *USA Marine* gab man 2 Dosen eines Alaunpräzipitatimpfstoffs und entsprechende Auffrischdosen. Von etwa 10 Millionen Mobilisierten mit 2734819 Verwundeten und Verletzten, die in Lazarette eingewiesen wurden, erkrankten 12 an Tetanus, 5 von ihnen starben, darunter war nur 1 regelrecht Immunisierter (29). Die Erkrankten waren zur Hälfte voll immunisiert, die andere Hälfte war zufällig oder umständehalber nur unvollständig oder gar nicht schutzgeimpft worden. Keine der zahllosen kleineren Verletzungen hatte eine Tetanuserkrankung zur Folge. Dagegen wurden bei der nichtimmunisierten USA Zivilbevölkerung während der 5 Kriegsjahre 3105 Tetanustodesfälle bekannt (30). Es ist besonders hervorzuheben, daß die USA Soldaten bei Verwundung kein Tetanusserum erhielten, sondern nur eine Auffrischdosis.

Bei den *britischen Truppen* wurde bis 1941 mit 2 Injektionen Fluidimpfstoff geimpft, danach mit 3 Dosen. Auffrischdosen wurden erst von Ende 1942 an gegeben. Die Impfung war freiwillig wie alle Impfungen in England. Aber in den letzten Kriegsjahren waren doch fast 100% der Soldaten schutzgeimpft. 22 Tetanuserkrankungen mit 11 Todesfällen wurden beobachtet. 6 Erkrankte mit 1—2 Auffrischdosen überlebten. Die 16 anderen Erkrankten waren alle nur teilimmunisiert, auf sie entfielen die 11 Todesfälle. Die britischen Verwundeten erhielten 3000 AE und Toxoid (8).

Tabelle 2

Tetanusmorbidität bei britischen und bei USA Streitkräften im 1. und 2. Weltkrieg (8)

	Fälle auf 10000 Verwundete	
	1. Weltkrieg	2. Weltkrieg
Britische Armee (Westfront)	14,7	0,6
USA Armee (alle Fronten)	1,34	0,044

Die Tetanusmorbidität war in beiden Streitkräften im 2. Weltkrieg nur 1/25 bis 1/30 so groß wie im 1. Weltkrieg. Beide Male hatte die britische Armee eine 11- bis 14mal höhere Erkrankungsziffer als die amerikanische. Mehrere Ursachen können hierbei eine Rolle spielen: die intensivere Schutzimpfung der USA Truppen, der große Reichtum des Normandiebodens an Tetanussporen, der besonders britische Truppen bei ihren Einsätzen gefährdete, die stärkere Belastung durch Kampfhandlungen und vielleicht auch die von den Briten angewandte Serum-Toxoid-Prophylaxe. Befriedigend ist der große Morbiditätsunterschied bisher nicht zu erklären. Vergleichsweise erkrankten im *deutschen Heer* im Beginn des 1. Weltkrieges 3,8‰ Verwundete an Tetanus und nach allgemeiner Einführung der passiven Immunisierung 0,4‰ (31).

In der *australischen Armee* wurden von 584744 Soldaten alle bis auf wenige Ausnahmen immunisiert, einschließlich mindestens einer Auffrischdosis. Es erkrankten 13 Mann an Tetanus, der zumeist lokalisiert blieb. Der einzige Todesfall betraf einen Soldaten, der nur 1 Toxoiddosis erhalten hatte. In der *kanadischen Armee* starb 1 von 3 Tetanuskranken (6).

4, besser 6 Wochen gegeben werden. Bei Fluidimpfstoffen sind 3 Dosen in 2 bis 4 Wochen Abstand erforderlich. In jedem Falle sollte man 1 Jahr nach Abschluß der *Grundimmunisierung die erste Auffrischdosis geben. Gewöhnlich wird empfohlen,* die Auffrischung alle 3 bis 5 Jahre zu wiederholen; sehr wahrscheinlich genügt es, alle 10 Jahre eine *Auffrischdosis* zu geben (13, 24, 25). Die Abstände verkürzt man bei besonderer Gefährdung oder in Gegenden mit großer Tetanusmorbidität. Die Maßnahmen im Fall einer Verletzung werden später behandelt. Die vor allem im Säuglingsalter empfehlenswerte Tetanusschutzimpfung mit kombinierten Impfstoffen wird auf Seite 311 beschrieben.

Um die lästigen Injektionen zu umgehen, versuchte man das Toxoid perkutan, durch Inhalation oder per os in den Körper zu bringen. Es ist nicht gelungen, mit solchen Methoden eine zuverlässige Grundimmunisierung zu erreichen. Auch die Auffrischung einer schon bestehenden Immunität gelang nur viel weniger sicher und nachhaltig als mit Injektionen (26). Vorerst haben daher die genannten Methoden keinen praktischen Wert.

Die aktive Tetanusschutzimpfung hat das Ziel, Starrkrampferkrankungen zu verhüten und zugleich die passive Serumprophylaxe überflüssig zu machen. Der Arzt wird sich aber gegebenenfalls nur dann entschließen können, auf die Serumgabe zu verzichten, wenn er sicher ist, einen aktiv immunisierten Verletzten vor sich zu haben. Erfahrungsgemäß sind die Angaben von Laien unzuverlässig; sie wissen wohl oft, daß sie geimpft wurden, können aber die verschiedenen Impfungen und Serumgaben nicht auseinanderhalten. Von Kindern und Bewußtlosen kann man keine Auskunft erwarten. Bei der Suche nach einem unverlierbaren *Kennzeichen der Tetanusschutzimpfung* hat man an Tätowierungen gedacht. USA-Soldaten bekamen einen Vermerk auf ihre Erkennungsmarke. Ein Impfpaß könnte bei größeren Kindern und Erwachsenen nützlich sein, sofern er ständig mitgeführt wird. Z. Z. ist vielleicht eine Eintragung im Personalausweis am zweckmäßigsten. Jedenfalls aber sollte jeder Geimpfte eine Bescheinigung auf haltbarem Material erhalten und eingehend aufgeklärt werden, wobei der Unterschied von Serum und Impfstoff klarzumachen wäre. Soviel Möglichkeiten, soviel Stückwerk. Am nützlichsten und für den Gefahrenfall am sichersten wäre die obligatorische Schutzimpfung (27, 28, 61), die in Frankreich 1938 für Schulkinder eingeführt wurde (s. dazu „Staat und Impfung", Seite 319).

Lokal- und Allgemeinreaktionen

In früherer Zeit machten Tetanusimpfstoffe aus Kulturen von peptonhaltigen Nährböden häufig z. T. schwere Begleitreaktionen. Durch die Reinigung der Toxoide und durch den Gebrauch peptonfreier Substrate sind die einfachen Tetanustoxoidimpfstoffe außerordentlich gut verträglich. Überempfindlichkeitsreaktionen fehlen, da es beim Menschen keine Spontansensibilisierung gegen Tetanusantigene gibt. Bei Adsorbatimpfstoffen sind die durch das Adsorbens bedingten lokalen Reaktionen die gleichen, wie sie a. a. O. schon beschrieben wurden. Sofort nach der Injektion wird öfter ein mäßiges Brennen verspürt. Bei den kurzdauernden örtlichen Entzündungen verstärken heiße oder kalte Umschläge die Beschwerden. Einpudern ist empfehlenswert. Ernste Zwischenfälle sind bei vielen Millionen Impfungen mit einfachem Tetanustoxoid nicht bekannt geworden.

menge in wenigen Tagen zu einer deutlichen Zunahme des Blutantitoxingehaltes Vor dem Versuch war der Titer nur 0 01 bzw 0 007 AE/ml Das Allgemeinbefinden blieb ungestört bis auf eine ausgesprochene Müdigkeit die sich 12 Stdn p inject ein stellte und die am nächsten Tag wieder verschwunden war Der Antitoxintiter stieg in den folgenden Wochen um das 21 bis 40fache an

Dieser Versuch und zahlreiche Untersuchungen an Tieren beweisen (6 7) daß *nach aktiver Immunisierung bei viel geringerem Titer als nach passiver Immunisierung voller Schutz bestehen kann* Der Antitoxingehalt des Serums ist nur ein Ausdruck der Immunität seine absolute Höhe ist dabei weniger entscheidend als die Fähigkeit des Organismus bei Antigenkontakt schnell reichlich Antitoxin auszuschütten Dies ist eine zelluläre Leistung die nur der aktiv Immunisierte aufbringen kann Die hierbei gebildeten Antikörper sind körpereigenes Eiweiß zum Unterschied von den mit Tierserum übertragenen Immunstoffen Fremdeiweiß wirkt antigen und die dagegen gebildeten Antikörper verbinden sich mit ihm zu Komplexen die leicht phagozytiert und dann verdaut werden (36) Daher schwinden heterologe passiv übertragene Antikörper rascher als homologe passiv übertragene und erst recht *schneller als autochthon entstandene Antikörper* Dies ist auch der Grund weshalb bei der Serumprophylaxe mit der üblichen Schutzdosis von 1500 IE nur etwa 7 Tage ein Schutztiter um 0 1 IE/ml besteht Nach erneuter Gabe der gleichen Serumart schwindet der Titer oft aber nicht immer beschleunigt (25 37) Der passive Schutz kann mit einer einmaligen großen Antitoxinmenge von 4500—9000 IE auf 14 bis 21 Tage ausgedehnt werden (s Abb 2)

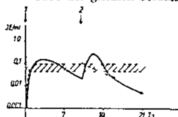


Abb 2 Passive Immunisierung mit antitoxischem Serum (halbschematisch) Schraffierter Bereich niedrigste schützende Antitoxinmenge/ml
1 —— Antitoxintiter nach 1500 IE i m
Antitoxintiter nach 5000 IE i m
2 —— Antitoxintiter nach 2 Gabe von 1500 IE i m

Schutzdauer Wie lange bleibt nach einer Tetanusschutzimpfung Antitoxin im Serum nachweisbar? Wenn die Immunisierung weniger als 5 Jahre zurücklag fanden *Stafford* und Mitarb (29) durchschnittlich etwa 10mal höhere Titer als bei längerem Zeitabstand in 9 von 145 Seren war der Antitoxintiter < 0 01 IE/ml Nach einer Boosterdosis von 0 5 ml Fluid Tetanustoxoid begann nach 4—5 Tagen eine starke Antitoxinbildung die bei fast allen vor weniger als 5 Jahren Immunisierten zu Titern von wenigstens 10 IE/ml führte Ähnliche Ergebnisse hatten *Peterson* und Mitarb (38) die bei 219 ehemaligen Soldaten 1—13 Jahre nach der letzten Toxoiddosis die auch eine Boosterdosis gewesen sein konnte nur 8mal Titer unter 0 01 IE/ml fanden Hohe Antitoxintiter vor der Boosterdosis behinderten nicht die Auffrischung die bei allen prompt und ausgiebig eintrat Nach 0 5 ml Adsorbatvakzine war der Titeranstieg in der 1 Woche etwas geringer als nach Fluidvakzine oder auch als nach 0 25 ml Adsorbatvakzine Auch *Schlegel* (25) stellte 10 Jahre nach Immunisierung noch sicher schützende Antitoxintiter fest die stets nach einer Weckdosis vom 4 bis spätestens 6 Tag an sprunghaft anstiegen Am 8 Tag war der Antitoxingehalt mit 7 1 bis 48 IE/ml 30 bis 500fach höher als vor der Auffrischung Dabei reagierten die Versuchspersonen am besten bei denen die Grundimmunisierung am längsten zu

Demgegenüber hatten die *Japaner* ohne aktive Immunisierung viele Verluste durch Tetanus, ebenso wie die Zivilbevölkerung von *Manila*, bei der während der Operationen bei 12000 Verwundeten 473 = 4% Tetanuserkrankungen vorkamen, von denen 389 = 81% tödlich endeten. Über die Verluste der *deutschen Wehrmacht* liegen nur Einzelmitteilungen vor. 80 Fälle sollen allein bei deutschen Gefangenen in der Normandie vorgekommen sein, es ist nicht ersichtlich, ob diese Verwundeten rechtzeitig mit Serum und chirurgisch versorgt werden konnten. In der *französischen Armee* waren bis 1939 800000 Mann vollimmunisiert worden, bei ihnen soll kein Tetanus aufgetreten sein. Eine Sammelstatistik fehlt. Ganz selten wird der Starrkrampf bei französischen Soldaten nicht gewesen sein, denn v. *Haberer* (32) sah in einem Lazarett 15 Kranke, von denen 5 starben. Angaben über voraufgegangene Schutzimpfungen fehlen.

Die Tetanusschutzimpfung hat im 2. Weltkrieg ihre außerordentliche Wirksamkeit zweifelsfrei bewiesen. Zu einer vollständigen Grundimmunisierung gehören 2 Injektionen adsorbierten oder 3 Injektionen flüssigen Toxoids, denen nach 1 Jahr stets eine Auffrischdosis folgen soll.

Eintritt des Schutzes. Von größter praktischer Bedeutung ist die Kenntnis der *Geschwindigkeit, mit der sich* bei geeigneter Impfmethode *ein Krankheitsschutz entwickelt.* Beim Menschen sind nach einmaliger Gabe eines Fluidimpfstoffs höchstens Spuren von Antitoxin nachweisbar, nach einer 2. Injektion kann man 3 oder noch besser 4 Wochen später reichliche Mengen Antitoxin im Serum finden. Eine 3. Injektion steigert den Antitoxintiter erheblich. Für die Stärke der Antitoxinbildung ist die richtige zeitliche Verteilung der Antigengaben wichtiger als ihre Vermehrung. 3 Dosen im Abstand von 5 Tagen führen zu kaum meßbarem Titeranstieg, während 2 Dosen im Abstand von 2 Wochen eine deutliche Zunahme des Antitoxins bewirken. Der Zusatz von Adjuvantien (33, 34) oder auch von Typhus-Paratyphus A- und B-Vakzine (6) verstärkt die Antikörperbildung. Dieser Effekt ist nach der 1. Impfdosis noch nicht augenfällig, wohl aber von der 2. Injektion an. *Bei Immunisierten* kommt es nach einer Starrkrampfinfektion oder sicherer und schneller nach einer Auffrischdosis zu einer ausgeprägten Reaktion mit einem starken Titeranstieg vom Ende des 3. Tages an (s. Abb. 1). Hierauf beruht die Wirkung der Schutzimpfung.

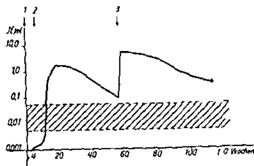


Abb. 1. Aktive Immunisierung mit adsorbiertem Tetanustoxoid (halbschematisch). Schraffierter Bereich: niedrigste schützende Antitoxinmenge/ml. 1 und 2: Grundimmunisierung, 3: Auffrischung.

Gewöhnlich wird ein Antitoxingehalt des Serums von 0,1—0,2 AE/ml (= 0,05 bis 0,1 IE) für einen zuverlässigen Krankheitsschutz als ausreichend angesehen. Diese Angabe ist unsicher, sie fußt auf Ergebnissen von Versuchen mit passiv immunisierten Tieren, nach denen der Schutztiter für den Menschen geschätzt wurde. In einem verdienstvollen Selbstversuch von *Wolters* und *Dehmel* (35) führte $2^1/_2$ Jahre nach der Grundimmunisierung eine für den Menschen 2- bis 3fach tödliche Toxin-

(45) begann bei 200 Säuglingen im 3 Lebensmonat die Grundimmunisierung mit einem Dreifach Präzipitatimpfstoff der 25 Lf Di Toxoid 2 5 Lf Tetanus Toxoid und 20 Milliarden H pertussis Keime/ml enthielt 0,5 0 75 und 1 0 ml wurden gegeben die 2 Dosis folgte 4 Wochen nach der 1 die 3 Dosis 4—5 Monate nach der 2 1 Monat nach der letzten Impfdosis enthielten alle 33 untersuchten Seren zwischen 1 3 und 21 IE/ml Tetanusantitoxin im Durchschnitt 5 7 IE/ml Dieser ausgezeichnete Erfolg ist zu einem Teil auf den größeren zeitlichen Abstand zwischen der 2 und 3 Injektion zu beziehen Bei einem Intervall von 4 Wochen zwischen allen Impfdosen erzielten *Barr* et al (46) mit einem Adsorbatdreifachimpfstoff bei Neugeborenen einen Antitoxintiter der 3 Monate nach der letzten Impfdosis im Mittel 3 16 IE/ml betrug Der Titer fiel bis zum Ende des 1 Lebensjahres auf 1 02 und stieg 3 Monate nach einer Auffrischdosis auf 8 17 IE/ml an Säuglinge die bei Beginn der Immunisierung 6 12 oder 16 Wochen alt waren reagierten etwas deutlicher Die beste initiale Antitoxinbildung und der stärkste Boostereffekt wurde bei der Gruppe beobachtet die zwischen 2 und 3 Impfdosis ein Intervall von 6 Wochen hatte Alle 463 Kinder hatten mit einem halben Jahr mehr als 0,25 IE/ml im Serum 3 Monate nach der Boosterdosis lag kein Titer unter 0 5 IE/ml 25 IE/ml waren nicht selten und 1mal wurden sogar über 100 IE/ml gefunden

Das Tetanustoxoid ist zweifellos ein außerordentlich starkes Antigen das junge Kinder und selbst Neugeborene zu intensiver Antitoxinbildung anregt Beim Menschen werden nach einer Tetanuserkrankung keine meßbaren Mengen Antitoxin gefunden, und auch bei Keimträgern fehlt es so gut wie immer Es gibt deshalb keine diaplazentare Immunität Die fehlende Antikörpermitgift schließt eine Hem*mung des Impfantigens bei jungen Säuglingen aus Der Immunisierungserfolg ist* für die praktischen Belange in den ersten Jahrzehnten gleich nach dem 40 Lebensjahr scheint die Antitoxinbildung etwas schwächer zu sein (34)

Bei normalen Ernährungsverhältnissen ist die Antikörperbildung kaum durch die Zusammensetzung der Kost zu beeinflussen (47) sie wird auch im Tierversuch nur bei extremem Mangel lebensnotwendiger Nährstoffe meßbar verringert. Dagegen war die Tetanusantitoxinbildung nach Eiweißzulagen von 1,2—1 7 g/kg K -Gew deutlich stärker wenn die Impflinge vorher lange Zeit einseitig vegetarisch ernährt worden waren (48) Wir beobachteten nach Keuchhustenschutzimpfung bei hypotrophen Waisenhauskindern eine geringere Agglutininbildung als bei eutrophen (49) Zur Sicherung des Erfolges einer Schutzimpfung bei Kindern aus schlechtem sozialen Milieu wird es gut sein die allgemeinen Lebensverhältnisse rechtzeitig und möglichst dauernd zu bessern

Indikation

Der Tetanus ist keine meldepflichtige Krankheit Angaben über seine *Häufigkeit* sind nur schätzungsweise möglich Bei Annahme einer Letalität von 35—50% ist mindestens die doppelte bis dreifache Zahl der gemeldeten Todesfälle als Erkrankungsziffer zu vermuten

rucklag Diese Angabe steht im Widerspruch zu den vorerwahnten Ergebnissen. Sie kann vielleicht mit der fur die Weckdosis verwendeten Impfstoffart erklart werden bei einer Toxoiddosis von 100 Lf (38) wird der aktuell vorhandene Antitoxingehalt weniger hemmend sein als wenn wie bei *Schlegel* nur 20 Lf verwendet wurden daher reagierten die Personen mit den geringsten Antitoxintitern d h die mit der durchschnittlich am langsten zuruckliegenden Schutzimpfung am starksten auf die Weckdosis Im deutschen Schrifttum wurde bei einer kleinen Zahl aktiv Immunisierter ebenfalls der jahrelange Bestand der aktuellen antitoxischen Immunitat und ihre rasche Verstarkung durch eine Weckdosis mitgeteilt (39 40 41)

Der wichtigste Vorteil eines Immunisierten gegenuber einem Ungeimpften ist die Fahigkeit bei erneutem Antigenkontakt in kurzester Zeit reichlich Antikorper zu bilden Dabei ist es unerheblich ob im Blut mehr oder weniger reichlich Antitoxin vorhanden ist Der sprunghafte Anstieg des Antitoxins schutzt einen Immunisierten bei einer Tetanusinfektion vor der Erkrankung Nicht der im Augenblick einer Verletzung bestehende Antitoxintiter im Blut ist die Grundlage der Immunitat sondern die Reaktionsfahigkeit der antikorperbildenden Zellen Diese einmal erworbene Fahigkeit bleibt wenigstens 10 Jahre voll erhalten vielleicht sogar lebenslanglich Es muß betont werden daß dies nicht fur alle Antigene in gleicher Weise gilt der Auffrisch effekt mit Typhusvakzine ist viel schwacher und mit Pneumokokkenpolysaccharid fehlt er (42)

Eine planvolle und umfassende Tetanusschutzimpfung gelingt am leichtesten wenn die Grundimmunisierung im Kindesalter erfolgt Notwendige Voraussetzung hierzu ist die Kenntnis von welchem Alter an Kinder mit Tetanustoxoid immunisiert werden konnen

128 Neugeborene erhielten in der 1 Lebenswoche einen Di Pert Tet Adsorbat impfstoff die 2 und 3 Impfdosis folgten je einen Monat spater (43) Bei einer zweiten Gruppe von 82 Sauglingen wurde die Immunisierung nach dem 3 Lebensmonat begonnen In beiden Gruppen hatten alle Kinder 1 Monat nach der letzten Antigengabe einen Mindesttiter von 0 1 IE/ml und uber 90% hatten Titer von uber 0 1 IE/ml Im Laufe der folgenden 10 Monate verringerte sich der Anteil der hohen Titer bei den als Neugeborene Geimpften etwas starker als bei der alteren Gruppe Aber bei einer Boosterdosis reagierten alle gleich gut Dieser Befund zeigt eindringlich daß von einer generellen Nichtimmunisierbarkeit jungster Kinder nicht die Rede sein kann Ob wirklich keine großeren Unterschiede in der erreichten Antitoxinmenge bestanden kann nach der Anlage des Versuchs nicht entschieden werden weil man die Endtiter nicht bestimmte Bei den gleichzeitig ermittelten Di Antitoxin und Pertussis Agglutinintitern war die Altersabhangigkeit der Antikorperbildung recht deutlich Es scheint daher daß eine geeignet große Gabe eines starken Antigens imstande ist das immunologische Handicap in der fruhesten Lebenszeit zu uberspielen Auch *Peterson* u *Christie* (44) fanden bei 573 Kindern im Alter von weniger als 3 bis zu 12 Monaten eine gleich gute Immunisierbarkeit aller Impflinge nach Injektion von 100 Lf Adsorbat Toxoid Titer uber 0 1 IE/ml blieben mindestens 20 Monate erhalten sie ließen sich ausnahmslos durch eine Weckdosis von 5 Lf in die Hohe treiben Es konnte der Eindruck entstehen als ob zur Grundimmunisierung von Sauglingen sehr große Toxoiddosen erforderlich seien dies ist nicht der Fall *Feldman*

Das *männliche Geschlecht* hatte in allen Jahren etwa die doppelte Mortalität des weiblichen In den Altersklassen von 5 bis 15 Jahren sind die Knaben sogar 4mal mehr betroffen (s Abb 3) Sehr wahrscheinlich ist dieser auffällig stärkere Befall die Folge der zahllosen kleineren Verletzungen die sich Jungen im Spiel zuziehen Vielleicht spielt außerdem eine geschlechtsgebundene Disposition eine Rolle wie er innerlich wurde bei Kühen oft Antitoxin im Blut nachgewiesen bei Stieren dagegen nie

Die früheste *Lebenszeit* ist eindeutig am stärksten durch Tetanus bedroht danach das Schulkindesalter Es besteht kein Anlaß bei den 5 bis 15jährigen eine besondere Hinfälligkeit gegenüber der Tetanusinfektion anzunehmen zahlreiche experimentelle

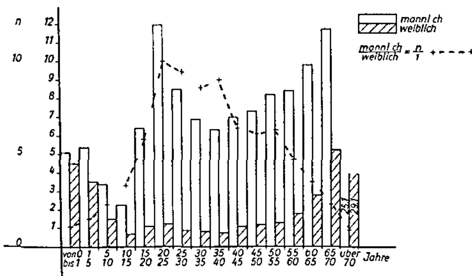


Abb 4 Bundesrepublik Deutschland Unfallmortalität 1954 (auf 10 000)

Untersuchungen bewiesen die ausgezeichnete Immunisierbarkeit dieser Altersklassen Kinder und vor allem die weniger vorsichtigen Jungen ziehen sich sehr oft bei Spiel Sport und Basteln kleinere Wunden zu die meist nicht beachtet oder den Eltern verheimlicht und kaum je ärztlich versorgt werden Bei systematischer Serumprophylaxe mußten viele Kinder allwöchentlich eine Injektion erhalten Nichts kann den Vorzug der aktiven Immunisierung deutlicher machen sie befreit Eltern und Ärzte von der Sorge und die Kinder von der Gefahr

In Friedenszeiten ist nicht die große zerfetzte Wunde bei Tetanus typisch sondern die kleine unbeachtete und unversorgte Zufallsverletzung Große Wunden erfordern ärztliche Versorgung die fraglos viele Starrkrampferkrankungen verhütet Deshalb hat die Altersgruppe von 20—25 Jahren trotz der größten Unfallhäufigkeit (s Abb 4) nicht zugleich auch die meisten Tetanuserkrankungen Kein Alter ist vor Tetanus gefeit darum sollte die ganze Bevölkerung aktiv immunisiert werden Dieses Ziel läßt sich durch die Schutzimpfung der Säuglinge am leichtesten erreichen

Tabelle 3

Todesfälle an Tetanus im Bundesgebiet 1949—1954 (50)

Jahr	Gesamtzahl	davon männl.	davon weibl.	Mortalität (auf 10000 Einwohner) gesamt	männl.	weibl.	männl./weibl.	Todesfälle an Poliomyelitis
1949	433	274	159	0,092	0,120	0,063	1,90	187
1950	312	198	114	0,065	0,089	0,045	1,98	284
1951	309	191	118	0,064	0,055	0,046	1,85	153
1952	248	159	89	0,051	0,070	0,035	2,00	[illegible]
1953	206	125	81	0,042	0,054	0,031	1,74	187
1954	188	122	66	0,038	0,052	0,025	2,08	230

In Mitteldeutschland (DDR) wurden von Mai 1949 bis November 1953 109 Tetanuserkrankungen mit 55 Todesfällen gemeldet. Die jährliche Erkrankungsziffer ist auffallend konstant (51). In der Bundesrepublik hat die Tetanusmortalität stetig

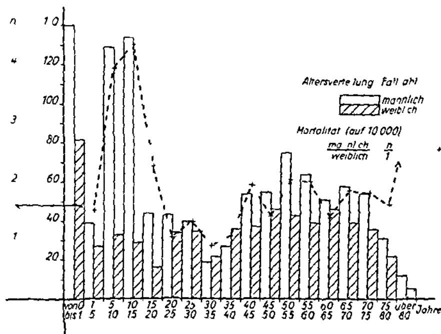


Abb. 3. Bundesrepublik Deutschland. Todesfälle an Tetanus 1949—1954

und nicht unerheblich abgenommen. Hieran kann die nur in geringem Umfang durchgeführte aktive Immunisierung der Gesunden kaum ursächlich beteiligt sein. Eher ist an die Wirkung der Antibiotika zu denken, die in Verbindung mit der chirurgischen Versorgung Wundinfektionen unterdrückt und damit für das Wachstum von Anaerobiern ungünstige Verhältnisse schafft. Inwieweit die simultane aktiv-passive Prophylaxe bei Verletzten die Tetanusmorbidität verringern kann, wird später besprochen.

Von besonderem Vorteil ist die aktive Immunisierung fur Allergiker von denen ein großer Teil auch gegen Pferdeeiweiß uberempfindlich ist Im Hinblick auf das Ziel einer allgemeinen Immunisierung gegen Tetanus erscheint es unzweckmaßig einzelne Berufsgruppen oder die Bevolkerung bestimmter Landschaften als besonders gefahrdet hinzustellen

Kontraindikationen

Die einzige Kontraindikation gegen eine Impfung mit einem einfachen Tetanus toxoid ist eine akute febrile Erkrankung und die ihr folgende Rekonvaleszenz sowie eine weniger als 8 Wochen zuruckliegende BCG- oder Pockenschutzimpfung Im Fall einer Verletzung kann jederzeit geimpft werden Bei Verwendung kombinierter Impfstoffe gelten die bei der Keuchhustenschutzimpfung besprochenen Gegenanzeigen

Passive Immunisierung

Nocard erkannte als erster die Schutzwirkung des antitoxischen Tetanusserums das er bei Pferden mit Erfolg anwendete bei therapeutischen Versuchen am Menschen enttauschte es Deshalb unterblieb zunachst die Großfabrikation (2) Seine große *Bewahrungsprobe* bestand das *Behring* Serum im 1 Weltkrieg in fruheren Kriegen starben etwa 90% der Tetanuskranken und die Morbiditat war 15—40—90 (52) auf 10000 Verwundete Nach allgemeiner Einfuhrung der Serumprophylaxe und verbesserter Wundbehandlung sank die Sterblichkeit auf etwa 50% und die Morbiditat auf 2—4‰ Im Polenfeldzug 1939 kamen auf 10000 deutsche Verwundete 3 6 und auf 10000 polnische nur ungenugend mit Serum versorgte Verwundete 66 Tetanus erkrankungen (52)

Trotz dieser uberzeugenden Erfolge wurde der Nutzen der Serumprophylaxe in den Nachkriegsjahren von manchen bezweifelt Anlaß hierzu gaben die nicht zu bestreitenden *Tetanuserkrankungen* die *trotz rechtzeitiger Serumgabe* aufgetreten waren *Mosbacher* (53) stellte aus der Weltliteratur 338 eingehend besprochene und 1693 nur statistisch erfaßte Falle zusammen darunter 107 mit mehrmaligen Injektionen Nach *Weller* (54) erkrankten von 507 Tetanuspatienten 19 = 3 7% trotz fristgerecht durchgefuhrter passiver Prophylaxe *Burkle de la Camp* (55) beziffert in einem Gutachten die Versagerquote mit 3% eine Zahl die hochgegriffen erscheint wenn man hort daß in Wien von 16269 Verletzten nach chirurgischer Versorgung und Serumprophylaxe keiner an Tetanus erkrankte 29 mit manifestem Tetanus eingewiesene Kranke hatten alle kein Serum erhalten (56) In Munchen wurden in 10 Jahren 40000 Verletzte chirurgisch und mit Serum versorgt kein Tetanus 12 mit Tetanus eingewiesene Patienten hatten alle kein Serum prophylaktisch erhalten (57) In Freiburg hatten von 60 Tetanuskranken nur 3 rechtzeitig Serum bekommen (58)

Trotz des nicht vollkommenen Schutzes den man von einer passiven Immunisierung nicht erwarten darf besteht an der weitgehenden Verhutung des Starrkrampfs durch Serum kein Zweifel Manche Chirurgen hielten die Versorgung der Wunde fur wichtiger als die Serumprophylaxe die sie deshalb unterlassen zu durfen glaubten

Tetanusimmune Mutter mit Antitoxin im Blut ubertragen ihren Kindern einen vorubergehenden Schutz weil das Antitoxin diaplazentar auf die Frucht ubertritt. In einigen tropischen Landern kommt Tetanus bei Neugeborenen recht haufig vor dort hat man die aktive *Immunisierung der Mutter* vom 7 Graviditatsmonat an mit 3 Toxoiddosen eingefuhrt Die Impfung machte keine unerwunschten Begleiterscheinungen Theoretisch wird durch dieses Verfahren die Immunisierbarkeit der Sauglinge gemindert da Toxoid bei Gegenwart von Antitoxin nicht voll wirksam wird Dies ist aber im Augenblick der Geburt ohne Interesse Der diaplazentar immunisierte Neugeborene ist zunachst gefeit er bußt allmahlich seinen Schutz ein gemaß dem exponentiellen Schwund des Antitoxins Auch solche Kinder konnten *im 3 Lebensmonat* aktiv immunisiert werden weil ein niedriger Antitoxintiter die hochwirksamen adsorbierten Toxoide nicht wesentlich behindert

Wegen der standig zunehmenden Zahl schwerer Friedensverletzungen vornehmlich durch Verkehrsunfalle ist die allgemeine Tetanusschutzimpfung aus menschlichen und arztlichen Grunden dringend geboten Nicht nur weil jahrlich einige hundert Menschen mit Sicherheit vor dem Martyrium eines Starrkrampfs bewahrt werden konnen sondern nicht minder weil die unsichere passive Prophylaxe durch eine sichere Maßnahme abgelost wird und weil die aktive Schutzimpfung den Arzt vom Ermessensentscheid befreit ob Serum gegeben werden soll oder nicht So gewiß die *passive Prophylaxe* segensreich sein kann so gewiß haften ihr drei erhebliche Mangel an 1 Ihre begrenzte Wirkungsmoglichkeit nur bei fruhzeitiger und gegebenenfalls wiederholter Anwendung kann sie den Ausbruch eines Tetanus verhüten Versager trotz richtiger Anwendung sind nicht allzu selten 2 Die manchmal ublen und haufig unangenehmen Überempfindlichkeitsreaktionen gegen artfremdes Eiweiß 3 Die unsichere Indikation Die Art der Verletzung, ihr Sitz die landschaftlichen Gegebenheiten konnen eine Tetanusinfektion begunstigen Aber kein Alter keine Gegend keine Wundart schließt mit Sicherheit eine Starrkrampfinfektion aus 50% aller im Frieden todlich endenden Tetanusfalle gehen von Bagatellverletzungen aus darunter z B auch die winzige Epithelläsion durch die Pockenschutzimpfung stets war in diesen Fallen um ja vorsichtig zu sein ein Schutzverband angelegt worden der die Bedingungen fur anaerobes Keimwachstum schuf

Die aktive Tetanusschutzimpfung beseitigt die Unzulanglichkeiten der Serumprophylaxe vollstandig und dauernd Der Einwand die Kosten fur die allgemeine Durchfuhrung der Schutzimpfung seien im Verhaltnis zu der geringen Tetanusmorbiditat zu hoch kann einen Arzt nur befremden der die Qualen dieser Kranken kennt. Zudem ist jedes Kalkul uber den Preis von Menschenleben unertraglich und zudem falsch Erhaltenes Leben erhaltene Arbeitskraft keine langwierige und teure Klinikbehandlung keine immer von neuem notwendige Serumprophylaxe und das Bewußtsein der Sicherheit wiegen die finanziellen Opfer bei weitem auf

In Frankreich ist die kombinierte Tetanus Diphtherie Schutzimpfung seit 1940 fur Schulkinder Pflicht in Danemark ist sie seit 1950 kostenlos und freiwillig in den USA und Kanada ist sie schon weit verbreitet Solange keine allgemeine Regelung besteht muß jeder Arzt in seinem Wirkungskreis versuchen die Schutzimpfung durchzusetzen Manche Belegschaften großer Werke und einzelne Sauglingsjahrgange sind schon erfaßt worden

zu verdreifachen Der passive Schutz hält nur 7—10—14 Tage je nach Serumdosis wenn er wegen schlecht heilender oder schmerzhafter Wunden verlängert werden soll muß Serum vorzugsweise von einer anderen Tierart nachgespritzt werden Zur Vermeidung von Überempfindlichkeitsreaktionen kann man Suprarenin Antihistaminica oder am besten Cortison geben (s S 33f)

Viele Menschen bilden nach aktiver Immunisierung sehr reichlich Tetanusantitoxin Es liegt deshalb nahe *menschliches Immunserum* zu verwenden oder *daraus gewonnenes Immunglobulin* Dadurch würden Überempfindlichkeitserscheinungen vermieden und zudem wäre die Antitoxingabe länger wirksam wegen des langsameren Abbaus des arteigenen Eiweißes Leider sind z Z derartige Präparate noch nicht im Handel

Auf die Fragen die mit der therapeutischen Anwendung des antitoxischen Serums oder des Toxoids zusammenhängen kann hier nicht eingegangen werden Dagegen sind noch die Maßnahmen bei der Versorgung Verletzter zu besprechen die verschieden sind je nachdem ob voll teil oder nichtimmunisierte Personen vor Tetanus geschützt werden sollen

Maßnahmen bei der Versorgung von Verletzten

Vollimmunisierte

Tierexperimentelle Befunde und das Ergebnis des Selbstversuchs von *Wolters* und *Dehmel* rechtfertigen die Annahme daß das bei einer Tetanusinfektion im Körper gebildete Gift wie eine Auffrischdosis wirkt und rasch die Neubildung reichlicher Antitoxinmengen anregt Da die Fähigkeit eine anamnestische Reaktion aufzubringen mindestens 10 Jahre erhalten bleibt konnte man bei Vollimmunisierten (= Grundimmunisierung plus wenigstens 1 Auffrischdosis) auf besondere Maßnahmen bei einer Verletzung verzichten Allgemein hält man es jedoch für sicherer den intensiven Antigenreiz einer Toxoiddosis auszunutzen so wie es bei den USA Truppen gehandhabt wurde *Boyd* (66) sowie *Eckmann* u *Bisaz* (37) beschrieben Erkrankungen von regelrecht Immunisierten die bei einer Verletzung keine Auffrischdosis erhalten hatten Solche Vorkommnisse sind außerordentlich selten sie zeigen aber daß der antigene Reiz durch das bei einer Infektion freiwerdende Toxin gering ist im Vergleich zu der Wirkung einer Toxoiddosis Daher hinterläßt eine Erkrankung an Tetanus auch keine antitoxische Immunität und die Patienten sind bei jeder neuen Gefährdung so zu behandeln wie alle anderen

Bei lang anhaltendem traumatischem Schock und bei großem Blutverlust ist mit verzögerter Antitoxinbildung zu rechnen Bei verspäteter Versorgung ausgedehnten Gewebszertrümmerungen oder sehr massiver Infektion können die Anaerobier rasch große Toxinmengen abgeben Deshalb wird empfohlen in diesen Fällen auch Vollimmunisierten unbedingt eine *Auffrischdosis* zu geben Nach den überzeugenden Erfahrungen bei amerikanischen Soldaten ist eine *zusätzliche Serumgabe unnütz* außer bei solchen Personen die nicht sogleich am Tage der Verletzung Toxoid erhielten Zur Auffrischung wird bei Gefährdeten gewöhnlich das flüssige Toxoid empfohlen weil es rascher als ein Adsorbatimpfstoff resorbiert wird und damit die anamnestische Reaktion früher auf volle Höhe kommt

Langst nicht alle Wunden kann man nach *Friedrich* ausschneiden. Eine sogenannte Wundtoilette die nur eine Teilreinigung erzielt schafft keinen Schutz vor Tetanus Tetanuserkrankungen bei nur chirurgisch Versorgten konnten deshalb nicht ausbleiben (57 59) Alle sind sich daruber einig daß *die chirurgische korrekte Versorgung der Wunde* eine wesentliche Maßnahme zur Verhutung des Tetanus ist *Die Methode hat ihre Grenzen ebenso wie die Serumprophylaxe auf die nicht grundsatzlich sondern hochstens von Fall zu Fall verzichtet werden darf* (60 61)

Ein weiteres gewichtiges Argument gegen die Serumprophylaxe sind *die durch das artfremde Eiweiß ausgelosten Schaden* Das schlimmste und kaum zu beherrschende Ereignis ist der *primare Serumschock* *Birk* (62) rechnet mit einer Haufigkeit von 1 20000 Injektionen *Schneider* (58) sah bei 25000 Injektionen keinen Schock *Bruce* (63) bei 2 Millionen Serumdosen 2 *Der sekundare anaphylaktische Schock* muß als Folge der normalen Sensibilisierung in den ersten Jahren nach einer Injektion von artfremdem Eiweiß erwartet werden er laßt sich durch Desensibilisierung weitgehend verhuten *Hinstorff* (64) stellte in einer Umfrage bei 1327 Kliniken und Ärzten 147 anaphylaktische Schocks fest von denen 8 todlich endeten Es sind Falle bekannt geworden wo der Patient bei der am 8 Tag wiederholten Serumgabe starb (65) Kaum gefahrlich aber zuweilen doch recht unangenehm z B bei Patienten mit Verbrennungen (66) ist das *Serumexanthem* dessen Haufigkeit von der Art und Menge des Eiweißes der Injektionsweise und von der Reaktionsfreudigkeit des Patienten abhangt Lokalisierte Serumexantheme kommen in ungefahr 20—30% vor generalisierte in 6—10% Nach fermentativer Verdauung haben Seren mit niedrigem Eiweiß Mol Gew (z B Fermoserum Behringwerke) nur in hochstens 0 3% Serumexanthem zur Folge

Andere zum Gluck seltene und z T dauernde Schadigungen durch die Serumgabe sind bekannt Plexusneuritis Neuritis nervi optici Hemiplegien Meningitis serosa u a

Solange die aktive Immunisierung in Deutschland noch nicht allgemein ublich ist wird man sich der passiven Prophylaxe bedienen mussen Die Dringlichkeit der Serumanwendung muß der Arzt aus der Art der Verletzung und der regionalen Haufigkeit des Tetanus ableiten

Die *Indikation zur Serumprophylaxe* ist gegeben bei

1 allen Verkehrsverletzten
2 verschmutzten Wunden vor allem mit gedungter Erde
3 Wunden mit Fremdkorpern (Holzsplitter!)
4 Verletzungen in Backereien Schlachtereien Nahrungsmittelbetrieben
5 zerfetzten Wunden an den Handen und besonders an den Fußen
6 Verletzungen im Haushalt die durch Straßenschmutz oder Gartenerde verunreinigt wurden z B beim Gemuseputzen oder Kartoffelschalen
7 Nachoperationen im Narbengebiet von Kriegs oder Unfallwunden
8 Erfrierungen oder Verbrennungen 2 und 3 Grades wenn die Blasendecke vor der arztlichen Versorgung eroffnet wurde oder wenn offene Wunden und Nekrosen bestehen

Die ubliche *Schutzdosis* ist 1500 IE sie wird subkutan gegeben Bei sehr großen gequetschten oder stark verschmutzten Wunden ist die Serumdosis zu verdoppeln oder

Morl (68) bezeichnet die simultane aktiv passive Schutzimpfung als das Ergebnis einer Spekulation denn nach gleichzeitiger Gabe von 9000 AE plus Fluidtoxoid war bis zum 30 Tag p inject kein aktiv erworbenes Antitoxin im Serum nachweisbar Leider wurde keine Auffrischdosis gegeben Daher ist eine Aussage uber den Erwerb einer antitoxischen Gewebsimmunitat nicht moglich Auch *J J Schlegel* (25) lehnt die kombinierte Prophylaxe als paradox ab er immunisierte 18 Patienten simultan am 21 Tag hatten nur 3 nicht meßbare Titer bei den ubrigen wurden 0 0075 bis 0 1 AE/ml gefunden also eine Antitoxinmenge die nach *aktiver* Immunisierung vor mehrfach todlicher Toxindosis schutzt (s 35) Die Formulierung die Sero Toxoid prophylaxe ist als nicht zweckmaßig abzulehnen" (61) ist in dieser allgemeinen Form sicher nicht richtig (37) und wurde jungst revidiert (61 a) *Ramon* (69) hat sein Verfahren nochmals begrundet und beschrieben Ein nicht immunisierter Verletzter erhalt 1/4 Std vor der Serumgabe mit mindestens 3000 IE die 1 Toxoiddosis Die Injektionen sind an verschiedenen Korperstellen vorzunehmen Nach 2 Wochen folgt die 2 und nach weiteren 2—3 Wochen die 3 Toxoiddosis

Bei klinischer Behandlung werden den Verletzten oft wenigstens 2 Toxoiddosen gegeben werden konnen zur 3 Dosis muß sich der Patient einfinden Bei ambulanter Behandlung ist weit mehr Mitarbeit von seiten der Verletzten notig *Bauß* (28) berichtet uber 3748 geimpfte Werkangehorige von denen ein knappes Drittel zur 2 Toxoidinjektion erschien zur Auffrischdosis nach 1 Jahr erschien 1 Mann Andere hatten mehr Erfolg (70 71 72) Der Wunsch die Tetanusschutzimpfung gesetzlich zu regeln ist verstandlich

Teilimmunisierte Verletzte mit unsicherer Impfanamnese und solche bei denen die Grundimmunisierung noch nicht beendet wurde *behandelt man wie Nichtgeimpfte*

Zusammenfassung

Bald nach der Entdeckung des Wundstarrkrampferregers durch *Nicolaier* im Jahre 1884 gelang die Reinkultur der Nachweis des Toxins und die Gewinnung antitoxischer Seren mit denen zahlreiche Verwundete des 1 Weltkrieges vor einem qualvollen Tod bewahrt wurden Durch Formolisierung wird das Toxin in ein stabiles ungiftiges Toxoid umgewandelt das *Ramon* Anatoxin nennt und mit dem er die grundlegenden und erfolgreichen Versuche zur aktiven Immunisierung von Mensch und Tier durchfuhrte

Das Tetanustoxin von dem einige Zehnmillionstel Milligramm Toxinstickstoff eine Maus toten ist fur verschiedene Tierarten sehr unterschiedlich giftig Eine naturliche Immunisierung gegen Tetanus ist bei Wiederkauern nicht ungewohnlich beim Menschen kommt sie nicht vor Dagegen gelingt die aktive Immunisierung des Menschen mit Toxoid stets und dauerhaft so daß die Tetanusschutzimpfung als die verlaßlichste Immunisierung gegen eine bakterielle Infektion bezeichnet werden kann Der gereinigte und konzentrierte Impfstoff aus Kulturen von peptonfreien Nahrboden ist sehr gut vertraglich Seine Wirksamkeit wird durch Adjuvantien erheblich verstarkt Am gebrauchlichsten sind außer Fluidvakzinen an $Al(OH)_3$ adsorbierte Impfstoffe ihr Antigengehalt kann durch die Zahl der Limes Flockungseinheiten (Lf) angegeben werden Besser ist die Bestimmung der Schutzeinheiten (SE) im Tierversuch

Nichtimmunisierte

Es ist nicht moglich eine antitoxische Immunitat durch Toxoidgaben innerhalb der normalen Inkubationszeit eines Tetanus hervorzurufen Nichtimmunisierte konnen daher nur passiv geschutzt werden *Nach 1500 IE Antitoxin ist mit 1 Woche sicherem Schutz zu rechnen* eine Zeit die gewohnlich ausreicht um den Infektionsherd durch die Gewebsreaktionen unschadlich zu machen Nicht selten kommt es jedoch nach Abschwachung des passiven Schutzes zu einer Starrkrampferkrankung tétanos postsérique *Ramon* hat vorgeschlagen *gleichzeitig mit der Serumgabe an einer anderen Korperstelle Toxoid* zu spritzen die durch *die Simultanimpfung* angeregte korpereigene Antitoxinbildung wurde mit Fluidimpfstoffen so rasch in Gang kommen daß der passive Impfschutz ohne Pause in eine aktive Immunitat ubergeleitet wurde Dieses Verfahren ist in der franzosischen Armee seit langem eingefuhrt es wird z Z von den meisten Autoren empfohlen

Die Kritiker der Methode wenden ein daß durch die gleichzeitige Gabe von Toxoid und Antitoxin eine Abschwachung der Wirkung beider Stoffe eintrate Der Einwand ist berechtigt In zahlreichen Versuchen mit Diphtherie und Pertussisimpstoffen wurde nachgewiesen daß der Immunisierungseffekt — gemessen am Antikorpertiter — um so schlechter war je mehr Antikorper das Serum schon vor Beginn der Immunisierung enthielt Nun ist aber worauf verschiedentlich mit Begrundung hingewiesen wurde die Hohe eines Antikorpertiters kein proportionaler Ausdruck fur die Starke einer Immunitat Zudem hatten bei einer Auffrischdosis auch solche Individuen eine normal starke anamnestische Reaktion bei deren Grundimmunisierung keine meßbaren Antikorpermengen entstanden waren (38 43) Die gewebliche Umstimmung die die Grundlage der erworbenen Immunitat ist und die zur Bildung von Antikorpern fuhrt ist nach einer Auffrischdosis viel sicherer zu erkennen als bei der Grundimmunisierung

Otten u *Hennemann* (67) wiesen die gegenseitige Hemmung von Toxoid und Antitoxin in einem großangelegten Tierversuch nach Die aktive Immunisierung wird durch eine gleichzeitig verliehene passive Immunitat gehemmt die passive Immunitat bleibt bei gleichzeitiger aktiver Immunisierung weniger lange erhalten als ohne sie Die Antigen Antikorperkomplexe werden leicht phagozytiert und abgebaut Die Folge ist eine kurzere Verweildauer des Antigens im Korper und damit ein schwacherer Immunisierungseffekt fur die im Komplex gebundenen Antikorper gilt das gleiche Es liegt auf der Hand daß hierbei quantitative Verhaltnisse von erheblicher Bedeutung sind ein großer Antitoxinuberschuß kann eine verhaltnismaßig kleine Toxoidmenge leichter binden als eine geringe Serumdosis Andererseits kann eine große Toxoiddosis trotz des hemmenden Effektes einer kleinen Antitoxinmenge zu aktiver Immunitat fuhren *Wolters* u *Dehmel* (83) erzielten im Tierversuch mit adsorbiertem Toxoid trotz gleichzeitiger Serumgabe eine Antitoxinbildung die bei Verwendung von nicht adsorbiertem Toxoid ausblieb Weiterhin ist zu bedenken daß der Toxoid Antitoxinkomplex zwar im Augenblick der Entstehung keine antigenen Eigenschaften besitzt abgesehen von seiner Wirkung als artfremdes Eiweiß aber bei der Degradation dieses Komplexes werden offenkundig Toxoidvalenzen frei denn wie bekannt laßt sich mit neutralen Di Toxin Antitoxingemischen sehr wohl eine Antitoxinbildung anregen

die Gefährlichkeit der zahlreichen unbeachteten und unversorgten Zufallswunden beseitigt, denen besonders bei den 5- bis 15jährigen Jungen so oft ein tödlicher Starrkrampf folgt

Schrifttum

1 Darmstädter E Münch med Wschr 1931 1585
2 Zeiß H u R Bieling Behring Gestalt u Werk Bruno Schultz, Berlin 1941
3 Schmidt, H Pathogenese Therapie und Prophylaxe des Tetanus Elwert Marburg 195., Lit
4 Schmidt H Die aktive Immunisierung gegen Tetanus Elwert, Marburg 1952 Lit
5 Ramon G Rév Immunol 17 281 (1953)
6 Ramon G Rév Path Gén Phys Clin No 675 263 (1956) Lit
7 D Antona D Rév Immunol 15 93 (1951) 16 1 (1952) Lit
8 Scheibel I Bull organ. mond santé Genève 13 381 (1955) Lit
9 Kolle W u H Hetsch Münch med Wschr 1934 1200
10 Hübner A Dtsch med Wschr 1939 .01
11 v Seemen H Münch med Wschr 1952, 1574
12 Hallmann L Bakteriologie u Serologie Georg Thieme Verlag Stuttgart 2. Aufl 1955
13 Wolters K L u E Fischoder Ärztl Wschr 8 537 (1953)
14 Pillemer L et al J exp Med 88 205 (1948)
15 Zirm, K L u E Kupka Münch med Wschr 1953 471
16 Ramon G Bull de l Office internat Epizoot 45 717 (1956)
17 Tenbroeck & Bauer J Exper Med 43 361 (1926) zit bei 6
18 Buzello A Münch med Wschr 194., 139
19 Mayer I B Zbl Bakt Abt I Orig 139 137 (1937)
20 Plecityj D F et al Ref Zbl Kinderhk 57 150 (1956) russisch
21 National Institutes of Health Minimum requirements Tetanus Toxoid, 4th Revision Bethesda USA 1952
22 Stockl u Mitarb zit bei 13
23 Prigge R Zbl Bakt Abt I Orig 145 .41 (1940)
24 Regamey R H u H J Schlegel Schweiz med Wschr 80 919 (1950)
25 Schlegel J J Helv Chirurg Acta 18 378 (1951)
26 Greenberg L & D S Fleming Canad Publ Health J 41 441 (1950)
27 Trub C L P Der Chirurg 27 145 (1956)
28 Bauß A Ärztl Wschr 10 90 (1955)
29 Stafford, E S et al Ann Surg 140 563 (1954)
30 Usadel G Ärztl Wschr 7 521 (1952)
31 Franz C Lehrbuch d. Kriegschirurgie Springer Berlin 1936
32 v Haberer H Münch med Wschr 1940 1077
33 Wolters K L u H Dehmel Zbl Bakt I Orig 140 249 (1937)
34 Wolters K L u H Dehmel Zschr Hyg u Infektionskrankh 122 603 (1940)
35 Wolters K L u H Dehmel Zschr Hyg u Infektionskrankh 124 326 (1943)
36 Dixon, F J Allergy 25 487 (1954)
37 Eckmann L u E Bisaz Schweiz med Wschr 1956 641
38 Peterson, J C et al Amer J Dis Child 89 295 (1953)
39 Kestermann et al Klin Wschr 1939 1553 1940 1129
40 Seibold, M u H Bachmann Dtsch med Wschr 195 1188
41 Beck W Dtsch med Wschr 19 6 678
42 Siegel M J Pediatr St Louis 46 631 (1955)
43 di Sant Agnese P A Pediatrics 3 333 (1949)
44 Peterson J C & A Christie Amer J Dis Child 81 36 (1951)
45 Feldman, G V Arch Dis Childh 29 175 (1954)
46 Barr M et al Brit med J 2 635 (1955)

Dosierung und Indikation. Nach 3 Injektionen flüssigen Toxoids oder nach 2 Dosen Adsorbatimpfstoff wird regelmäßig in jedem Lebensalter reichlich Antitoxin gebildet. Der Anfangstiter sinkt im Laufe der Zeit ab und kann auf unmeßbare Mengen zurückgehen. Trotz des geringen Antitoxingehaltes im Blut sind selbst vor langer Zeit Immunisierte weitgehend vor einer Tetanusinfektion geschützt. Denn das im Körper gebildete Gift löst eine starke Reaktion aus, die nach einigen Tagen zu einer sprunghaften Zunahme des Antitoxins führt. Diese Fähigkeit der aktiv Immunisierten, bei erneutem Antigenkontakt rasch und reichlich Antitoxin zu bilden, bleibt sicher 10 Jahre und vielleicht sogar lebenslänglich erhalten.

Die Grundlage der Immunität ist nicht der aktuell meßbare Antikörpertiter, sondern die Fähigkeit des antikörperbildenden Gewebes, bei Antigenkontakt überschüssig Antitoxin abzugeben. Dieser Effekt ist durch eine Toxoiddosis rascher und intensiver auszulösen als durch die geringe Menge Toxin, die bei Beginn einer Tetanusinfektion frei wird. Man gibt deshalb tetanusgefährdeten Immunisierten eine *Auffrischdosis* Toxoid (injection de rappel, booster dosis). Auch ohne Infektionsgefahr ist eine Auffrischdosis 1 Jahr nach der Grundimmunisierung empfehlenswert, bei Säuglingen ist sie stets angezeigt. Die vielfach empfohlene, alle 5 Jahre zu gebende Auffrischung ist wahrscheinlich nicht erforderlich, aber unschädlich. Kurze Zeitabstände zwischen den Auffrischdosen haben sich bei erhöhter Gefahr im 2. Weltkrieg glänzend bewährt. *Die Tetanusmorbidität betrug bei aktiv immunisierten Truppen nur $^1/_5$ bis $^1/_{30}$ von der des 1. Weltkrieges. Die Starrkrampfprophylaxe mit antitoxischem Serum ist bei aktiv Immunisierten überflüssig!*

Nichtgeimpfte können bei einer Verletzung nur passiv immunisiert werden. Ob und wieviel Serum gegeben werden soll, muß der Arzt nach der Art der Verletzung und der regionalen Häufigkeit des Tetanus entscheiden. In der Regel gibt man 1500 IE intramuskulär, bei besonderer Gefährdung sind 3000 oder 4500 IE angezeigt. Zur Verlängerung des nur kurz dauernden passiven Schutzes kann gegebenenfalls am 7. Tag nochmals Serum gegeben werden; hierbei sind die Vorsichtsregeln gegen eine anaphylaktische Reaktion zu beachten.

Es ist nicht möglich, mit Toxoid in der durchschnittlichen Inkubationszeit des Tetanus bei Nichtgeimpften eine tragfähige Immunität anzuregen. Aus praktischen Gründen kombiniert man vielfach die Serumgabe mit einer Toxoiddosis (Simultanimpfung). Die so begonnene aktive Schutzimpfung muß durch 2 weitere Toxoidgaben vervollständigt werden.

Bei unvollkommen durchgeführter aktiver Schutzimpfung oder bei unsicheren Angaben ist im Falle einer Verletzung wie bei Nichtgeimpften zu verfahren.

Die nicht unbeträchtliche Zahl von Tetanustodesfällen, die Qualen einer Starrkrampferkrankung, die Mängel der Serumprophylaxe und die ständig lauernde Gefahr werden durch eine allgemeine aktive Immunisierung vollständig und dauernd beseitigt. Dies Ziel ist am leichtesten durch die Immunisierung aller Säuglinge mit kombinierten Impfstoffen zu erreichen.

In Zukunft brauchten verletzte Allergiker nicht den Gefahren einer Seruminjektion ausgesetzt zu werden. Gravide würden durch eine Auffrischdosis selbst vor Tetanus puerperalis und ihre Kinder vor Tetanus neonatorum geschützt. Vor allem aber würde

DIE KEUCHHUSTENSCHUTZIMPFUNG

von F Hansen

Geschichtliche Entwicklung

Bordet u *Gengou* (1) sahen 1900 zum ersten Male den Erreger des Keuchhustens fur den sie aber erst 1906 im Kartoffel Glyzerin Blutagar einen geeigneten Nahrboden fanden Bald schon erkannten sie daß sich viele Eigenschaften von Haemophilus per tussis bei langerer Fortzuchtung besonders aber auf blutfreien Nahrböden wandelten Diese Kenntnis blieb lange Zeit fur die Herstellung von Keuchhustenimpfstoffen un genutzt sie erhielt erst ihr volles Gewicht als *Leslie* u *Gardner* 1931 (2) vier serolo gisch unterscheidbare Phasen von H pertussis beschrieben frisch isolierte Stamme von Kranken im Stadium catarrhale sind vollantigen und gehoren der Phase I an alte Laboratoriumsstamme dagegen haben keine immunogene Wirkung und gehoren zur Phase IV Diese scharf voneinander unterschiedenen Phasen werden zwar nicht von allen Autoren anerkannt (3) außer Zweifel sind jedoch die Anderungen der toxischen antigenen und serologischen Eigenschaften die an den Übergang von der S in die R Form erinnern (4) der bei vielen Keimen bekannt ist

Im Lichte der neueren Kenntnisse muten die zahlreichen Berichte uber den Nutzen der Keuchhustenvakzine aus fruherer Zeit merkwurdig an Kaum war der Erreger beschrieben als schon günstige therapeutische Erfolge mit einer *Bordet Gengou* (BG) Bakterienvakzine mitgeteilt wurden (5 6) Damit ruckte der Keuchhustenimpfstoff in die Reihe der zahllosen mit viel Hoffnung und noch mehr Enttauschung angewendeten Behandlungsmittel bei per tussiskranken Kindern Als immunbiologische Therapie wurde außer Injektionen von aufge arbeitetem Sputum Keuchhustenkranker noch zu Anfang der zwanziger Jahre die Pocken schutzimpfung oder Serum von vorher mit Vakzinevirus infizierten Kälbern empfohlen (7) Die Impfung kranker Kinder war nach dem Reichsimpfgesetz immer schon unzulassig Heute bei Kenntnis des Risikos einer Encephalitis post vaccinationem wird niemand mehr eine Be handlungsmethode wagen die so abweg g erscheint d e so widersprechend beurteilt wurde und die doch einen wahren Kern besitzen mag durch Infektion mit Vakzinevirus konnen Mause vor einer nachfolgenden todlichen intrazerebralen Dosis von H pertussis geschutzt werden (8)

Chievit u *Meyer* (9) ließen Keuchhustenkranke BG Nahrboden in Petrischalen anhusten damit gelang es leichter vollantigene Stamme zu isolieren *Madsen* (10 11) gewann von der art frisch isolierten Stammen Impfstoffe die er in zwei Epidemien auf den Faroer Inseln 1924 und 1929 einsetzte

Obzwar die verwendete Keimzahl von 20—2_ Milliarden Keimen pro Impfling gering war und die Impfung in den Beginn der Epidemie fiel waren die Ergebnisse dieses ersten Groß versuchs der Keuchhustenprophylaxe mit Vakzine durchaus ermutigend 1924 wurde die Mor biditat nicht gemindert aber die Letalitat war bei 2094 Impflingen m t 0 24 % 12mal geringer als bei 627 Nichtgeimpften m t 2 9% Bei der etwas zeitiger vorgenommenen Schutzimpfung von 1929 hatten die Geimpften auch eine geringere Morbiditat

Im ganzen hatte man jedoch zu dieser Zeit keine große Meinung von der Nutzlich keit der Keuchhustenvakzine denn sie wurde 1931 von der Liste der neuen und nicht

47 Dancis J et al Pediatrics 12 395 (1953)
48 Fekete L Ref Zbl Kinderhk 50 52 (1954) ungarisch
49 Hansen F Dtsch med Wschr 1954 432
50 Statistik der Bundesrepublik Deutschland Kohlhammer Stuttgart Koln 61 (1952) 74 (1953) 89 (1954) 127 (1955) 148 (1956)
51 Kathe J Prophylaxe 1 1 (1954)
52 Wildegans H Dtsch med Wschr 1940 869
53 Mosbacher zit bei 10
54 Weller E Dtsch med Wschr 1956 267
55 Burkle de la Camp H Munch med Wschr 1951 2494
56 v Karnitschnigg H Wien klin Wschr 1940 403
57 Jager F Munch med Wschr 1939 164
58 Schneider F Dtsch med Wschr 1939 1261
59 Konig F Dtsch med Wschr 1939 308
60 Dtsch Gesellschaft f Unfallheilk Munch med Wschr 1938 2014
61 *Dtsch Gesellschaft f Chirurgie Dtsch med Wschr 1956 863*
61a Dtsch Gesellschaft f Chirurgie Dtsch med Wschr 1957 1029
62 Birk zit bei Magenau O Dtsch med Wschr 1935 1807
63 Bruce zit. bei H Schmidt Grundlagen der spezifischen Therapie Bruno Schultz Berlin 1940
64 Hinstorff D Der Chirurg 5 9 (1933)
65 Schittenhelm A Munch med Wschr 1936 1845
66 Boyd J S K Lancet 1 113 (1946)
67 *Otten L & J Ph Hennemann J Path Bact 49 213 (1939)*
68 Mori F Langenbecks Arch klin Chir 279 209 (1954)
69 Ramon G Der Chirurg 28 1 (1957)
70 Beckmann K H Arztl Wschr 9 331 (1954)
71 Dortmann H Zschr Prophylaxe 1956 Nr 5
72 Zapp H Mschr Unfallheilk 55 225 (1952)

Experimentelle Grundlagen

Der Keim und seine Verwandten

H pertussis ist ein gramnegatives unbewegliches aerobes ovoides Kurzstäbchen von 1—2 μ Länge und 0 2—0 3 μ Breite Elektronenoptisch ist ein dichtes Entoplasma von einem helleren Ektoplasma unterscheidbar Mit Toluidinblau farben sich die Pole gewohnlich starker an Der Keim hat eine kapselahnliche Hulle sie gibt jedoch mit Immunserum keine Quellungsreaktion wie sie nach *Neufeld* bei Pneumokokken vorkommt In flussigen Kulturmedien oder bei Fortzuchtung uber 160 Subkulturen bekommt H pertussis eine gestrecktere oder sogar eine fadenformige Gestalt

Die Neigung zu Pleomorphismus die *H influenzae* kennzeichnet fehlt Phase I Kulturen fast ganz In fruherer Zeit hat es viel Muhe gemacht diese beiden Hamophilusarten voneinander zu unterscheiden d es ist heute durch die Kenntnis der verschiedenen Wachstumsbedingungen und die serologischen und gewebstiologischen Besonderheiten erleichtert (30 31 32, 33) Die Abtrennung von der vorwiegend tierpathogenen *Brucella bronchiseptica* wird nur selten notwendig ein Dagegen ist die Unterscheidung von *H parapertussis* fur die Diagnostik wichtig dieser Keim wurde 1937 von *Eldering* u *Kendrick* (34 35 36) bei Kindern mit den Erscheinungen eines leichten Keuchhustens entdeckt und danach in verschiedenen Ländern in wechselnder Haufigkeit festgestellt *Sauer* (37) glaubt daß 5—10 der Pertussisverdachtsfalle Parapertussis sind In Kopenhagen (38) fand man H parapertussis in 20% der Kulturen die zur Keuchhustendiagnose angelegt wurden *Kendrick* u *Eldering* (39) isolierten den Keim in durchschnittlich 2 % aller positiven Kulturen von Kranken mit Keuchhustensymptomen Besonders leicht verlaufender Keuchhusten kann daher eine Parapertussis Infektion sein der gunstige Verlauf ist dann nicht der Erfolg einer Therapie und die Erkrankung ist kein Beweis fur das Versagen einer aktiven Immunisierung gegen Pertussis Beide Hamophilusarten fuhren namlich nur zu einer typenspezifischen Immunitat

Gewinnung eines Ausgangsstammes

Vollantigene H pertussis Stamme erhalt man nur von kranken Menschen Dies gelingt am leichtesten im Prodromalstadium Die Haufigkeit positiver Ergebnisse von 80 und mehr Prozent im Beginn des Keuchhustens sinkt nach der 4 Krankheitswoche auf etwa 30% und nimmt danach rasch weiter ab Zur Gewinnung einer Kultur laßt man nach *Chievitz* u *Meyer* (9) BG Nahrboden in Petrischalen bei einem spontanen Anfall anhusten *Bradford* u *Slavin* (40) gehen mit einem Kupferdraht als Wattetrager durch die Nase bis an die hintere Rachenwand und streichen das anhaftende Material auf BG Platten aus diese Methode des naso pharyngeal swab wird in den englischsprechenden Landern bevorzugt Recht gute Erfolge teilt *F Herzog* (41) mit die mit Hilfe eines auf einer Spritze montierten Katheters Nasenrachenschleim aspiriert und zur Kultur verarbeitet Die Identitat einer Erregerkolonie wird in Zweifelsfallen durch den Agglutinationsversuch mit einem hochwertigen homologen Immunserum gesichert

Nahrboden

Der Huthaltige BG Nahrboden in der Modifikation von *Kendrick* u *Elderling* (42 43) ist fur die Anzuchtung das beste Nahrmedium Zur Unterdruckung der Begleitflora kann dem Substrat eine geringe Menge eines Sulfonamid oder Penicillin zugesetzt werden jedoch nicht

offiziellen Heilmittel der American Medical Association gestrichen auf die sie 1914 gesetzt worden war (12)

L W Sauer (13 14 15 16) konnte in zahlreichen Versuchen von 1928 bis 1933 die Wirksamkeit der Keuchhustenschutzimpfung entscheidend verbessern Er verwendete nur frisch isolierte Stamme der Phase I mit starkem Hamolysevermogen die auf menschenbluthaltigen Nahrboden gezuchtet worden waren Der Kulturrasen wurde nicht abgeschwemmt sondern abgekratzt *Sauer* steigerte die Keimzahl pro Immunisierungsdosis betrachtlich auf 70 bis 80 Milliarden Jeder Impfstoff enthielt 5—7 verschiedene Stamme Die Vakzine wurde nur vorbeugend bei sicher nicht Infizierten gegeben Nichtgeimpfte Geschwister dienten zum Vergleich Erstmals wurde die krankheitsverhutende Wirkung der Keuchhustenschutzimpfung bei engem Kontakt mit Kranken in der Familie uberzeugend bewiesen (17) In dieser Zeit begannen *Kendrick* u *Elderling* (18) ihre groß angelegten Untersuchungen die Morbiditat an Keuchhusten konnte bei Vakzinierten um das 6 bis 7fache verringert werden und die Krankheit verlief bei den dennoch Erkrankten auffallig leicht Ahnliche Ergebnisse wurden von zahlreichen anderen Autoren mitgeteilt (19 20 21 22 23) Unter dem zwingenden Eindruck dieser Arbeiten entschloß man sich 1944 die Keuchhustenvakzine wieder in die Liste der neuen und nichtoffiziellen Heilmittel des Council of Pharmacology and Chemistry der American Medical Association aufzunehmen Aber nicht alle Versuche gelangen gleich gut Man suchte nach den Ursachen und fand einen deutlicheren Effekt wenn die einzelnen Impfdosen nicht in 1wöchigem sondern in 3 oder besser noch in 4wochigem Abstand gegeben wurden Durch die Einfuhrung von Alaun Prazipitat Impfstoffen (24 25) mit erheblich verstarkter antigener Wirksamkeit gelang jetzt auch die Immunisierung sehr junger Kinder Die z T recht unangenehmen Lokalreaktionen wurden durch die Verwendung von $Al(OH)_3$ als Adsorbens gemindert

Das dringliche Problem der Vertraglichkeit des Keuchhustenimpfstoffs ist bis heute noch nicht vollbefriedigend gelost Vielleicht kann man in Zukunft durch Ultrabeschallung gewonnene und durch Athanol entgiftete H pertussis Praparate mit Nutzen verwenden (26)

Der Einsatz der Keuchhustenschutzimpfung in großem Stil machte eine Wertbemessung der verschiedenen Impfstoffe erforderlich von mehreren Methoden hat sich hierfur die intrazerebrale Infektion vorher immunisierter Mause am meisten eingeburgert (27) In den USA und in wenigen anderen Landern durfen nur standardisierte Impfstoffe in den Handel gebracht werden Lange Zeit glaubte man nur auf bluthaltigen Nahrboden vom Typ des BG Agars gezuchtete H pertussis Kulturen seien vollantigen Inzwischen ist bewiesen daß auch Kulturen von flussigen blutfreien Nahrboden vollwirksame Vakzine liefern konnen (28) hierdurch wird die Bereitstellung großer Antigenmengen wesentlich erleichtert Aus vielen Grunden schien es zweckmaßig zu sein die Keuchhustenschutzimpfung mit anderen notwendigen Immunisierungen zu verbinden Nach den ersten Versuchen im Jahre 1940 (29) kombinierte man Diphtherie und/oder Tetanustoxoid mit dem Keuchhustenimpfstoff und uberzeugte sich von dem guten Immunisierungserfolg gegen jedes Einzelantigen Mehrfachimpfstoffe vom Typ des Di Tet Pert Impfstoffs haben sich wegen der Einfachheit der Anwendung und wegen ihrer großen Wirksamkeit allgemein durchgesetzt

Tabelle 1 Wachstumsbedingungen Morphologie serologische und immunologische Eigenschaften von H pertussis Stammen Nach *J Ungar* *P W Muggleton* u *W K Stevens* (44)

	H pertussis virulenter Typ	H pertussis avirulenter Typ	H parapertussis
Zahl der untersuchten Stamme	187	10	11
Bordet Gengou Nährboden, 48 Std Kulturen	kleine halbkugelige Kolonien 0,5 mm Durchmesser	große flache Kolonien 2 mm Durchm	große erhabene Kolonien 2—3 mm Durchm
	keine Hämolyse keine Pigmentbildung	keine Hamolyse keine Pigmentbildung	leichte Hamolyse dunkle Pigmentierung
	die Keime zeigen Kapseln	die Keime zeigen Kapseln"	die Keime zeigen Kapseln
	deutliche Stäbchen	verkurzt bis zu kokkenartigen Formen	deutliche Stäbchen
	1 5 μ 0 3 μ	0 5 μ 0 3 μ	1 5 μ 0 3 μ
Wachstum auf einfachem Agar	kein Wachstum	gutes Wachstum kein Pigment	gutes Wachstum leichte Pigmentierung d Nahrbodens
Wachstum in *Cohen* und *Wheelers* flussigem Nahrboden	Wachstum mit Oberflächenhäutchen	Wachstum mit diffuser Trubung	Wachstum mit diffuser Trubung
	starkstes Wachstum in 6—7 Tagen	stärkstes Wachstum in 4—5 Tagen	starkstes Wachstum in 6—7 Tagen
	kein Pigment	kein Pigment	Bildung von braunem Pigment
	ohne Starke kein Wachstum	Wachstum auch ohne Stärke	Wachstum auch ohne Starke
Agglutination mit Antiserum gegen virulenten H pertussis Stamm	1 1600 — 1 25000	< 1 1600	< 1 1600
Hämagglutinationstiter	1 16 — 1 128	< 1 4	1 4 — 1 16
Adsorption an $AlPO_4$	100%	weniger als 50%	80—90%
Virulenz bei intranasaler Infektion der Maus Keimzahl (LD_{50} bei 48 Std)	ca 50 10^6	mehr als 400 10^6	ca 100 10^6
Empfindlichkeit fur Antibiotika			
Penicillin	(1 0 E/ml) empfindl	unempfindlich	unempfindlich
Streptomycin	(2 5 μg/ml) empfindl	wechselnd	unempfindlich
Aureomycin	(0 5 μg/ml) empfindl	wechselnd	wechselnd
Chloramphenicol	(0 5 μg/ml) empfindl	unempfindlich	unempfindlich

mehr als 1 μg/ml weil einige virulente Stamme fur Penicillin maßig empfindlich sind (41) Die sehr kleinen Quecksilbertropfchen ähnelnden Kolonien entwickeln sich nach 2—3 Tagen, am besten in einer wasserdampfgesättigten Atmosphäre bei 35° C (43) Auf BG Nahrböden fort gezuchtete Stamme behalten ihre biologischen Eigenschaften uber lange Zeit Der fur die Zuchtung erforderliche Zusatz von Menschen oder Tierblut ist zumindest theoretisch ungun stig weil dadurch in Impfstoffe aus solchen Kulturen artfremde Eiweiße Rh Antigen oder das Virus der Serumhepatitis gelangen konnen *Hornibrook* (45) fuhrte einen semisyntheti schen blutfreien flussigen Nahrboden ein den *Cohen* u *Wheeler* (46) modifizierten und mit dem es leicht gelingt große Kulturmengen zu ernten H pertussis bleibt auf diesem Sub strat in Phase I seine Wachstumsbedingungen wurden dabei sehr genau studiert (47)

Bordet Gengou Nahrboden in der Modifikation nach *Kendrick* u *Eldering* (43)

	zur Anzuchtung	zur Impfstoffherstellung
Geschälte und in dunne Scheiben geschnittene Kartoffeln	125 0 g	125 0 g
Glyzerin	10 0 ml	10 0 ml
NaCl	5 6 g	5 4 g
Gelose ($C_6H_{10}O_5$)	30 0 g	22 5 g
Pepton Proteose (Difco)	—	10 0 g
Aq dest	1000 0 ml	1000 0 ml

Zubereitung nach Vorschrift Fur den gebrauchsfertigen Nahrboden werden 250 ml Stamm substrat mit 50 ml sterilem defibriniertem Hammelblut gemischt

Flussiger Nahrboden fur H pertussis (43)

Kaseinhydrolysat	10 0 g	$FeSO_4$ 7H_2O 0 5%ige Lösung	2,5 ml
NaCl	2 5 g	$CuSO_4$ 5H_2O 0 05%ige Losung	1 5 ml
KH_2PO_4	0 5 g	Cysteinchlorhydrat 1%ige Lösung	3 0 ml
$MgCl_2$ 6H_2O	0 4 g	Hefedialysat	50 0 ml
Starke loslich pulverisiert	1 5 g	Aq dest ad	1000 0 g
$CaCl_2$ 1%ige Losung	1 0 ml		

Unterscheidung von virulenten und avirulenten Stämmen

Alle frischisolierten Stamme gehoren demselben Typ an (16 48 49) Unter Labora toriumsbedingungen verandern sich viele Eigenschaften von H pertussis eine Be obachtung die *Leslie* u *Gardner* (2) zur Einteilung in die Phasen I II III und IV veranlaßte Aus praktischen und theoretischen Grunden wird von manchen Autoren die von *Bordet* getroffene Unterscheidung in virulente und avirulente Stamme bevor zugt dabei entspricht die virulente Variante der Phase I und vielleicht auch der Phase II avirulente Stamme gehoren zur Phase III und IV

Frischisolierte Stamme zeichnen sich durch verschiedene morphologische und kulturelle Charakteristika aus (s Tabelle 1) Ihre Kolonien haben oft eine hamolytische Zone die aber auf Nahrboden mit mehr als 30% Blutzusatz fehlt (43) sie werden von einem homologen Immunserum auch in starker Verdunnung agglutiniert und sind fur Mause bei intranasaler Inokulation pathogen Nur virulente Stamme agglutinieren rote Blutzellen sie wachsen auf Agar nur bei Zusatz von Blut oder Serum und in flussigem semisynthetischem Substrat wach sen sie nur bei Gegenwart von Starke oder Holzkohle Virulente Stamme adsorbieren $AlPO_4$ viel starker als avirulente und werden dadurch prazipitiert sie losen sich in NaOH und 2%iger Na desoxycholatlosung vollstandig auf im Gegensatz zu den nichtloslichen avirulenten

einem thermostabilen Toxin unterschieden Das von *Evans* u *Maitland* (55) beschriebene thermostabile bakterielle Antigen adsorbiert aus homologen Immunseren agglutinierende komplementbindende und prazipitierende Antikorper und wird selbst aus Bakterienextrakten durch Immunseren prazipitiert wobei die Toxinwirkung der Extrakte erhalten bleibt Normale Immunseren enthalten demnach keine gegen das thermolabile Toxin gerichteten Antikorper die Keuchhustenimmunitat ist nicht antitoxisch sondern antibakteriell

Die Eigenschaften des thermostabilen Toxins entsprechen vollkommen denen, die in gereinigten Praparaten dem sogenannten *Agglutinogen* (56 57) zugeschrieben werden, mit Ausnahme der toxischen Wirkung die vielleicht auf einer Verunreinigung beruht. Die Abtrennung eines thermostabilen Toxins ist daher wahrscheinlich uberflussig Das Agglutinogen ist ein ribonukleinsaurehaltiges Eiweiß mit starken antigenen Eigenschaften es lost eine kraftige Agglutininbildung aus und macht an der Haut gegen H pertussis sensibilisierter Personen oder Tiere eine fluchtige Entzundung mit Induration *Agglutinogen Hauttest*

Ein weiterer biologisch aktiver Stoff den H pertussis parapertussis und bronchisepticus gemeinsam besitzen ist das antigene *Hamagglutinin* es agglutiniert die Erythrozyten von Tieren und Menschen jeder Blutgruppe Nur Phase I Kulturen enthalten das thermolabile nicht toxische Hamagglutinin und zwar am meisten an den beiden ersten Bebrutungstagen Die Reaktion verlauft optimal bei 4—50 C mit einer 5 igen Erythrozytensuspension (58) Seren mit reichlich Antihamagglutinin haben selbst dann im passiven Schutzversuch eine deutliche Wirkung wenn das verwendete Serum nur wenig Agglutinine fur H pertussis enthalt deshalb halten *Keogh* u *North* (59) das Hamagglutinin fur das bestimmende Immunogen Nach Meinung der meisten Autoren ist die pathogenetische und immunologische Bedeutung des Hamagglutinins noch nicht gesichert Es scheint, daß das isolierte Hamagglutinin selbst keine Schutzwirkung hat daß es aber in einer wirksamen Vakzine enthalten sein muß

Außer den genannten wurden zahlreiche Einzelkomponenten beschrieben von denen das *gegen Histamin sensibilisierende Antigen* erwahnenswert ist Mause werden nach intraperitonealer Infektion mit H pertussis gegen Histamin erhoht empfindlich (60) *Pittman* (61) glaubt an eine enge Beziehung zwischen der histaminsensibilisierenden und der immunogenen Komponente Weiterhin isolierte man verschiedene muzinahnliche Substanzen und ein Polysaccharid (62)

Vorlaufige Einteilung der Antigene von H pertussis (63)

Kapselantigen S (thermostabil)	Agglutinogen komplementbindendes Antigen
Kapselantigen L (thermolabil)	Hamagglutinin
Somatisches Antigen	Endotoxin Schutzantigen *Pillemers*
	Histaminsensibilisierendes Antigen?

Zur Bestimmung der antigenen und der fur unsere Fragestellung weit wichtigeren immunogenen Wirksamkeit von H pertussis und seiner Komponenten bedarf es eines geeigneten *Modellversuchs* Hierfur hat sich die *intranasale intraperitoneale und besonders* die intrazerebrale (27) Infektion der Maus als brauchbar erwiesen

Weiße Inzuchtmause von etwa 15 g Gewicht werden mit einer 48 Std Kultur Suspension von H pertussis durch das Foramen magnum in den Subarachnoidalraum infiziert. Diese Methode ist einfacher als die Direktinjektion in eine Hirnhemisphare durch den Schadelknochen (63) Die Infektionsdosis soll etwa 5000 Keime in 0 05 ml betragen Im getoteten Tier werden keine Keime außerhalb der Schadelkapsel gefunden (gegenteilig [64] H pertussis regelmaßig aus Leber und Milz zuchtbar) H pertussis vermehrt sich in den Hirnventrikeln vom 2 Tag p infect an nach 5—6 Tagen ist die Keimzahl am großten um diese Zeit sterben die Tiere gewohnlich

Stämmen. Desoxyribonukleinsäure läßt sich aus virulenten Stämmen schlechter extrahieren, weil sie fest an die reichlich vorhandenen Polysaccharide gebunden ist (50). Die Empfindlichkeit für Antibiotika ist bei virulenten Stämmen entschieden größer. H. parapertussis ist gegen alle Antibiotika weniger empfindlich als H. pertussis (38). Alte Kulturen bilden oft Schleim (51) und lassen sich nur schlecht in NaCl-Lösung emulsionieren, von Phase-I-Stämmen erhält man dagegen leicht stabile Suspensionen, wie sie z. B. für den Agglutinationsversuch benötigt werden.

Nach häufigen Subkulturen werden die Ansprüche an den Nährboden immer geringer, gleichzeitig nimmt die Virulenz für Mäuse ab und ebenso der Gehalt an typenspezifischem Agglutinogen. Avirulente Stämme haben im Tierversuch eine erheblich geminderte antigene Wirkung, sie sind daher für die Herstellung von Impfstoffen nicht geeignet. Alle H. pertussis-Stämme hatten die als Kapsel bezeichnete Außenhülle (s. Tabelle 1), alle machten bei gleicher Dosis an der Kaninchenhaut gleichstarke Entzündung und Nekrose. Eine Rückverwandlung avirulenter Stämme (Phase IV) in virulente durch wiederholte Mäusepassage mißlang.

Bestandteile von H. pertussis

Die zahlreichen Unterschiede zwischen Phase I- und alten Laboratoriumsstämmen, die sich in Morphologie und Virulenz, in Ansprüchen an den Nährboden und im serologischen Verhalten äußern, drängen nach Lösung der Frage, welche Bestandteile die verschiedenen Zelleistungen bedingen. Offensichtlich kann ein guter Impfstoff nur dann zielstrebig hergestellt werden, wenn die für die Immunisierung wesentlichen Stoffe nach Struktur und Wirkung bekannt und in genügender Menge im Impfstoff enthalten sind.

Zur Gewinnung der einzelnen Bestandteile wurden verschiedene Methoden verwendet: man schloß die Bakterien auf durch Zermahlen, Beschallung und Ultrabeschallung oder durch wiederholtes Gefrieren und Wiederauftauen. Aus dem so gewonnenen Material wurden Extrakte hergestellt und verschiedene Fraktionen durch Fällung, Dialyse oder Adsorption abgeteilt. Ebenso dienten Bakterienextrakte mit physiologischer NaCl-Lösung oder mit aq. dest. oder keimfreie Filtrate von flüssigen Kulturen als Ausgangsmaterial. Je nach der angewandten präparativen Methode fielen mehr oder weniger zahlreiche Substanzen an, von denen bislang keine chemisch exakt definiert ist.

Auf den ersten Blick schien die Entdeckung toxischer Eigenschaften von H. pertussis wichtige Einsichten in die Pathogenese und Immunität des Keuchhustens zu gestatten. Versuchstiere sterben nach intraperitonealer, subkutaner oder intravenöser Injektion von H. pertussis-Aufschwemmungen, ohne daß sich die Keime vermehrt hatten. Der gleiche Effekt läßt sich mit dem Extrakt aufgeschlossener Keime erreichen. Dies weist auf einen in den Bakterien vorhandenen toxischen Stoff hin, das *Endotoxin*. Seine Giftigkeit ist beträchtlich: 0,0025 ml eines Extraktes waren für Mäuse i. v. letal (33). Kleine Dosen des Toxins erzeugen bei vielen Versuchstieren nach intrakutaner Injektion eine hämorrhagische Entzündung mit Nekrose. Das Toxin wurde als desoxyribonukleinsäurehaltiges, thermolabiles Proteid erkannt, das durch Chloroform, Phenol, Äthanol und Trypsin entgiftet und durch Formol in ein Toxoid umgewandelt wird (52). Es ist in Phase I-Stämmen 10- bis 30mal reichlicher vorhanden als in avirulenten Stämmen; es fällt bei pH 4,5—4,2 aus Lösungen aus, ohne an Giftigkeit zu verlieren. *Robbins* u. *Pillemer* (53) gewannen durch eine besondere Methode ein mucin- und hämagglutininfreies Toxin, in dem sie die wesentlichste immunogene Substanz erblicken. Dieses „*protective antigen*" schützt Mäuse, ohne die geringste Agglutininbildung zu provozieren. Auch das von *Pennell* u. *Thiele* (54) durch Äthanolfraktionierung gewonnene lösliche immunogene Antigen enthält entgiftetes Toxin und außerdem Agglutinogen.

Nach Inaktivierung eines Extraktes durch halbstündiges Erwärmen auf 56° C bleibt ein Rest toxischer Wirkung erhalten, die sich bei intrakutaner Injektion in Entzündung ohne nachfolgende Nekrose äußert. Es wird deshalb zwischen einem thermolabilen und

Zur Bewertung des Impferfolges ist die am Überleben der Tiere oder an der rasche ren Entkeimung bemessene Wirkung bei weitem am verläßlichsten. Demgegenuber tritt die Wertigkeit anderer immunologischer Methoden zuruck so aufschlußreich ihre Ergebnisse in Verbindung mit der Morbiditat und Letalitat sein mogen. Hier ist der Nachweis agglutinierender oder komplementbildender Antikorper zu erwahnen und weiterhin die Bestimmung des Opsonin und Phagozytoseindex sowie die verschiede nen Kutanreaktionen von denen bei der Besprechung der Impfergebnisse beim Men schen die Rede sein wird

Impfstoffe Herstellung und Prüfung

Der klassische Keuchhustenimpfstoff ist eine *Fluidvakzine* d h eine Aufschwem *mung zumeist abgetoteter H pertussis Keime in physiologischer NaCl Losung* Le bendvakzinen machen starkere Entzundung an der Injektionsstelle (68) Ursprunglich — und z T auch heute noch — wurden die Stamme auf BG-Nahrboden gezuchtet Neuerdings macht man zunehmend von flussigen Substraten Gebrauch seitdem die zunachst bezweifelte Vollwertigkeit solcher Kulturen nun gesichert wurde Die im munisierende Wirkung einer Keimaufschwemmung wird durch den *Zusatz minerali scher Adjuvantien* um etwa ²/₃ gesteigert (69) Durch den Zusatz eines Adsorbens werden die *Mizellen der Antigenmolekule vergroßert* die Mikro- und Makrophagen aktivitat wird gesteigert und die Resorption verlangsamt Die anfangs verwendeten Kali Alaun Prazipitatimpfstoffe verließ man wegen der starken Lokalreaktionen zu gunsten der Al Phosphat oder zumeist der Al Hydroxyd Adsorbatimpfstoffe Im Ver suchsstadium sind einige Vakzinen die statt ganzer Bakterienzellen deren Spaltpro- dukte oder nur einzelne Komponenten enthalten z B das non-cellular antigen von *Felton* u *Verwey* (70) Dieser Impfstoff besteht aus Bestandteilen von H pertussis die nach Zerschlagung der *Bakterienleiber durch Ultraschall und Zentrifugieren* ge wonnen und durch Aethanol entgiftet werden Das Praparat erwies sich als sehr wirk sam und viel besser vertraglich als die bisher ublichen Vakzinen Nicht unerwahnt bleiben soll auch die Immunisierungsmethode von *Otani* (71) der H pertussis Stamme auf Vitamin C haltigen Nahrboden zuchtete Die Keime werden dadurch entgiftet bleiben aber vollantigen 2 mg lebender Bakterien in NaCl Losung werden 2mal im Abstand von 1 Woche inhaliert In wenigen Fallen entsteht fur kurze Zeit ein leichter *Husten* Die Methode wurde seit *1940 an mehr als 10000 Freiwilligen* mit befriedigen dem Erfolg angewendet

Eine Vakzine soll nur aus Stammen der Phase I hergestellt werden in lyophilisier tem Zustand laßt sie sich uber lange Zeit vollwirksam erhalten Dadurch ist es moglich einen Standardstamm fur zahlreiche Chargen als unveranderte Bezugsvakzine zur Ver fugung zu haben Es wird empfohlen von dem lyophilisierten Ausgangsstamm nicht mehr als 25 Subkulturen fur die Vakzineherstellung zu verwenden Außerdem sollte *jeder Impfstoff aus einer Mischung von mindestens 3 oder 4 vollwirksamen Stammen* bestehen (43) Nach langstens 3tagiger Bebrutung bei 35 C werden die Kulturen auf gearbeitet. Phenol oder Formol wirken entgiftend zugleich aber beschleunigen sie den Verlust der Schutzkraft von Keuchhustenimpfstoffen Das neuerdings bevorzugte *Mer thiolat* (= Na-diaethylmercuri thio-salicylat) hat diesen Nachteil nicht es wird des

Mäuse die mit einer wirksamen Vakzine oder einem immunogenen Partialantigen vorbehandelt wurden uberleben die nach 14—17 Tagen erfolgende intrazerebrale Infektion Auf die gleiche Weise kann der Schutzwert einer passiven Immunisierung bestimmt werden

Die Immunisierung mit Phase I Vakzinen verleiht unzweifelhaft einen Schutz Sicher ist auch die uberragende Bedeutung der somatischen Antigene fur die Entwicklung der Immunitat Fraglich muß vorlaufig bleiben ob hierfur ein einziges Partialantigen oder eine Mischung verschiedener Bestandteile in bestimmtem Mengenverhaltnis notwendig ist Bei der Revakzination vorher immunisierter Mause nahm die Schutzkraft des Serums nach keinem der gepruften Partialantigene gleich stark zu wie nach einem Bakterienimpfstoff (65) Agglutinogen lost zwar eine intensive Antikorperbildung aus es ist aber allein unfahig Immunitat zu erzeugen Umstritten ist noch die Bedeutung des Hamagglutinins Das Polysaccharid hat sicher keine immunisierende Wirkung

Fur die *Bewertung der agglutinierenden Antikorper* ist die Beobachtung wichtig daß Agglutinogen aus Kaninchenimmunserum alle serologisch faßbaren Antikorper entfernt trotzdem bleibt die Schutzkraft eines solchen Serums erhalten sie geht jedoch verloren wenn die Antikorper an lebende H pertussis Keime adsorbiert werden Hierbei werden auch die serologisch nicht faßbaren immunogenen Substanzen entfernt Diese und viele andere Beobachtungen beweisen daß die Keuchhustenimmunitat nicht an die Agglutinine gebunden ist (52 66 67) Trotzdem erlaubt die wiederholte Bestimmung des Agglutinationstiters nach Anwendung einer in ihrer Wirksamkeit bekannten Vakzine eine einfache und relativ zuverlassige Kontrolle des Immunisierungsvorgangs

Bei der *intranasalen Infektion* von Mausen mit frisch isolierten Stammen genugt eine Dosis von 100 Keimen die subletale Dosis ist 5000 und die sicher todliche Dosis betragt 50 × 10⁶ Keime Bis zum 24 Tag nach Infektion mit geringer Keimzahl ververmehrt sich H pertussis reichlich in den Atemwegen der Versuchstiere dann nimmt die Keimzahl ab so daß am 59 Tag p infect der Keimnachweis stets mißlingt Nach Reinfektionen solcher Mause konnten nur bis zum 4 —8 Tag Keime aus den Lungen gezuchtet werden Auch nach vorheriger Immunisierung wurde eine beschleunigte Entkeimung nach intranasaler Infektion festgestellt jedoch nicht so markant wie nach uberstandener Infektion (64) Diese Befunde entsprechen sehr gut den Verhaltnissen beim Menschen auch hier hinterlaßt die Keuchhustenkrankheit eine weit solidere Immunitat als die beste Vakzination obwohl nach kunstlicher Immunisierung bedeutend mehr Agglutinine gebildet werden als bei der Keuchhustenkrankheit Mause entwickeln nach subkutaner Vakzination sparlich Agglutinine nach intraperitonealer Vakzination reichlich und nach nasaler Vakzination gar keine Agglutinine und doch hatte auch die letzte Gruppe eine gute Immunitat Fur den Nachweis der Immunitat durfen nicht zu große Infektionsdosen gewahlt werden denn eine mehr oder weniger ausgebildete Immunitat kann von einer massiven Infektionsdosis glatt durchbrochen werden *eine absolute Immunitat laßt sich durch die Keuchhustenschutzimpfung nicht erzielen* Hieran wird zu denken sein wenn die Wirkung der kunstlichen Immunisierung bei Kindern mit fluchtigem Kontakt oder bei ständiger Infektionsmoglichkeit durch erkrankte Familienmitglieder verglichen wird

H pertussis nach intranasaler Infektion aus den Lungen vorher immunisierter Mäuse verschwindet.

Die entscheidende Auskunft über den Wert einer Vakzine wird immer der Erfolg beim Menschen geben Zahlreiche Impfstoffe sind in den verschiedenen Ländern im Handel (s Tabelle 2) sie können trotz unterschiedlicher Herstellungsweise gut wirksam sein oder auch bei gleichem Produktionsverfahren große Unterschiede aufweisen

Durchführung der Impfung

Injektion Nach Reinigung der Haut mit 80 %igem Äthyl oder mit 60%igem Propylalkohol injiziert man je nach Präparat 0 5 bis 1 0 ml einer Fluid oder Adsorbatvakzine tief subkutan oder besser i m Die zufällige Injektion in ein Blutgefäß muß unbedingt vermieden werden Adsorbatimpfstoffe dürfen auch nicht in Spuren in die oberflächlichen Hautschichten gelangen sie erzeugen dort heftige Entzündung Deshalb soll man nach kräftigem Schütteln den Impfstoff in die Spritze aufziehen die Luft bis auf 0 1 ml entfernen die Nadel wechseln eine dünne Kanüle schräg einstechen um einen Rückfluß des Impfstoffs zu erschweren aspirieren und dann mit gelindem Druck injizieren wobei am Schluß die kleine Menge Luft den in der Kanüle befindlichen Impfstoff entfernt Man wartet einige Sekunden ab zieht dann die Kanüle heraus und drückt dabei mit einem alkoholbefeuchteten Tupfer auf die Injektionsstelle Zum Schluß massiert man den Impfstoff mit einigen sanften Strichen in Richtung des Stichkanals in das Gewebe Bei jeder Injektion wird die Körperseite gewechselt.

Ort Für die subkutane Injektion empfehlen sich Körperstellen mit lockerem Unterhautgewebe z B die regio supra aut infra spinam Intramuskuläre Injektionen sind am Deltoides oder Glutäus möglich Da gerade der Keuchhustenimpfstoff nicht selten stärkere Entzündung und damit Schmerzen auslöst halten wir die Glutäen, die beim Liegen gedrückt werden nicht für den geeignetsten Ort zumal in dieser Region die meisten Spontanabszesse bei Kindern auftreten ohne daß sie dort Injektionen erhalten hatten Wir bevorzugen die Streckseite der Oberschenkel Dies hat den Vorteil daß die Abwehrbewegungen gut aufgefangen werden können weil das Bein leicht zu fixieren ist Der Griff um den Oberschenkel entspannt die Muskulatur und die Injektion geht mühelos Zur Milderung des Anfangsschmerzes wurde der Zusatz von Xylocain (= Diaethylamino 2 6 xylidid ASTRA) in einer Endkonzentration von 0 33 % empfohlen

Zeitfolge Für eine vollständige Immunisierung sind 3 bei sehr jungen Säuglingen vielleicht sogar 4 Impfstoffdosen erforderlich Dabei soll der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Injektionen bei Fluidvakzine 3—4 Wochen bei Adsorbatimpfstoffen 4 Wochen betragen (77) Kürzere Intervalle mindern den Impfeffekt (67) Bei älteren Kindern ist es vorteilhaft die Distanz zwischen der 2 und 3 Dosis auf 6—8 Wochen zu vergrößern

Zur *Auffrischung* der Grundimmunität empfiehlt es sich bei Kindern die als junge Säuglinge geimpft wurden zu Beginn des 2 Lebensjahres 1 Impfdosis zu geben In jedem Fall sollten regelrecht immunisierte Kinder im Kleinkindesalter bei drohender oder eben stattgehabter Infektion eine Auffrischdosis erhalten Vor dem Besuch eines Kindergartens kann die Auffrischung besonders für wenig widerstandsfähige

halb für die Keimabtötung und Impfstoffstabilisierung als das Mittel der Wahl bezeichnet (72). Bei Temperaturen von + 4 bis + 10° C bleibt eine gute *Vakzine bis zu 8 Jahren vollwirksam*, bei Zimmertemperatur hält sie sich 21 Monate und bei 37° C immerhin noch 6 Monate lang. Der Impfstoff soll im Kühlschrank nicht gefrieren.

Der *Wert eines Impfstoffs* wurde früher nur nach der *Zahl der Keime* pro ml bemessen. Wegen der stark wechselnden immunogenen Eigenschaften von H. pertussis schwankte die für eine wirksame Immunisierung eines Kindes erforderliche Keimzahl zwischen 22 und 140 Milliarden in Fluidimpfstoffen und zwischen 20 und 60 Milliarden in Adsorbatimpfstoffen. Diese Schwankungen wurden nach Verwendung geprüfter Stämme geringer, aber immer noch *kann das Immunisierungsvermögen bei gleicher Keimzahl um das Vierfache differieren* (69). Die Keimzahl gibt daher über den immunogenen Wert einer Vakzine keine zuverlässige Auskunft. Zudem ist die mikroskopische Zählung der sehr kleinen Bakterien mühsam und mit einem ziemlich großen Fehler behaftet. Man führte deshalb den *Pyrexglasstandard* ein, bei dem nephelometrisch eine Aufschwemmung von Pyrexglasteilchen als Standard mit der Dichte einer Bakteriensuspension verglichen wird; dabei entsprechen 10 Trübungsgrade etwa 10 Milliarden Keimen/ml. Auch diese Methode ist nur als grobe Schätzung zu werten, ihre Ergebnisse können von denen der Direktzählung stark abweichen (73). Die Keuchhustenvakzine des Institut Pasteur enthält z. B. nach dem Pyrexglasstandard 30 Milliarden Keime/ml, nach der Direktzählung jedoch nur 6 Milliarden (74). Vielleicht läßt sich durch die Bestimmung des N-Gehaltes nach der Mikromethode von *Kjeldahl* ein zuverlässigerer Anhalt für die Keimzahl ermitteln.

Die Ungenauigkeit der Keimzahlbestimmung und die variablen Eigenschaften von H. pertussis machen die Standardisierung einer Keuchhustenvakzine nach dem Keimgehalt unmöglich. Unverkennbare Vorteile brachte die Einführung des Mäuseschutztestes, bei dem der Impfstoff hinsichtlich seiner spezifischen Wirksamkeit geprüft wird. Auch dieser Methode haftet zwar die Unschärfe vieler biologischer Prüfungen an, sie gestattet aber, stark wirksame Impfstoffe von vergleichsweise schwächeren zu unterscheiden.

Die genaue Anweisung zur Durchführung des *intrazerebralen Mäuseschutztestes* findet man in den „Minimum Requirements" für Pertussisvakzine (73), die von den National Institutes of Health, Bethesda 14, Maryland, USA, herausgegeben werden und von dort zu erhalten sind. Zur Prüfung einer Vakzine werden mindestens 88 Mäuse benötigt. Wegen der Variabilität der Versuchsergebnisse verlangt *Pittman* (12) 3 Versuche pro Impfstoff. 14—17 Tage nach einmaliger intraperitonealer Immunisierung werden die Mäuse intrazerebral mit einem H. pertussis-Stamm infiziert, dessen LD_{50} nicht mehr als 500 Keime betragen soll. Ein Impfstoff entspricht den Anforderungen, wenn er in der vollen Immunisierungsdosis für Menschen 12 Mäuseschutzeinheiten enthält. Dabei soll eine Fluidvakzine nicht mehr als 96 Trübungsgrade (Pyrexglasstandard) und eine Adsorbatvakzine nicht mehr als 48 Trübungseinheiten aufweisen.

Die Diskussion über das Für und Wider des intrazerebralen Mäuseschutztestes ist keineswegs abgeschlossen. Manche halten die Methode für unbrauchbar (75), andere bevorzugen die intranasale Infektion. Bei den großangelegten Untersuchungen in England im Auftrage des Medical Research Council (MRC) wurde jedoch die Brauchbarkeit des intrazerebralen Mäuseschutztestes erneut bestätigt; nach intranasaler Infektion vorher immunisierter Mäuse konnte kein Unterschied im Immunisierungsvermögen verschiedener Vakzinen festgestellt werden; dies gelang nur bei intrazerebraler Infektion (28). Es bleibt abzuwarten, ob nicht andere Methoden als Immunitätstest noch geeigneter sind, z. B. die Bestimmung der Geschwindigkeit mit der

9	Italien	B	F	—	?	?	?	20	10 10 10 oder 10101010	4 Wochen 1 Woche u kurzer	i m s c	2—3 Mon	—
10	Italien	B	F	—	?	?	?	1 2 4 6	uber 1 J 4mal 10 unter 1 J 4mal 05	2—3 Tage	s c		zur Therapie
11	Schweiz	B	F	—	Merthiolat	?	NIH	40	05 10 10	3—4 Wochen	i m / s c	nicht begrenzt	zur Therapie Mischimpfstoff 40 10⁹ H pert. Keime + 1 10⁹ Mischinfektionserreger
12	USA	E L	F	—	Merthiolat	12	NIH	60	05 05 05	3—4 Wochen	s c	6—12 Mon	Vermerk Nicht zur Behandlung
13	USA	E L	—	Alaun prazipitat	Merthiolat	12	NIH	60	05 05 05	4—6 Wochen	i m	1 Mon	Vermerk Nicht zur Behandlung
14	USA	C	F	—	?	12	NIH	60	05 05 05	3—4 Wochen	i m	5—6 Mon	Bei Infektionsgefahr 3 05 in 10 Tagen Abstand
15	USA	C	—	$Al(OH)_3$	?	12	NIH	60	05 05 05	4—6 Wochen	i m	3 Mon u fruher	—
16	USA	W	F	—	?	12	NIH	[illegible]0	10 10 10	4 Wochen	i m s c	2 Mon	—

NIH = National Institutes of Health Pyrexglastandard

Tabelle 2
Einige Keuchhustenimpfstoffe aus verschiedenen Ländern

Nummer	Land	Firma	Typ		Konservierungsmittel	SE in der Volldosis	Standard	Keimzahl n 10⁹/ml	Injektion				therapeutische Anwendung
			Fluid	Adsorbat					Dosis	Zeitintervall	i. m. s. c.	Beginn	
1	Deutschland	A	F	—	?	?	?	n = 5	0,5 1,0 1,5	1—3 Tage	i. m. s. c.	alle Altersstufen	im Stadium catarrhale und convulsivum
2	Deutschland	A	—	$Al(OH)_3$	?	?	?	30	0,2 0,3 0,5	4 Wochen	i. m. s. c.	alle Altersstufen	im Frühstadium 0,2 und 0,3 im Abstand von 6 Tagen
3	Deutschland	B	—	$Al(OH)_3$	?	?	NIH	30	0,5 1,0 1,0	4 Wochen	i. m. s. c.	1. Mon.	im Frühstadium Intervalle auf 4—7 Tage verkürzen
4	Deutschland	H	F	—	?	?	?	4 6 8	1,0 1,0 1,0 1,0	1—2 Tage	s. c.	nicht begrenzt	Therapie wie Prophylaxe
5	Deutschland	S	F	—	?	?	?	10 u. 20	1,0 1,0 1,0	2 Tage	i. m.	nicht begrenzt	Therapie wie Prophylaxe
6	England	G	F	—	Thiomersalat	?	NIH	20	1,0 1,0 1,0	4 Wochen	i. m. s. c.	3.—4. Mon.	„Einige Ärzte halten die Vakzine zur Therapie geeignet." 0,25—0,5 *ml* im Abstand von 4 Tagen
7	Frankreich	P	F	—	Formol	?	NIH	30	1,0 1,0 1,0	20 Tage	s. c.	über 1 J.	—
8	Frankreich	P	—	$Al(OH)_3$	?	?	NIH	25	1,0 1,0 1,0	4 Wochen	s. c.	3. Mon.	—

bei weitem größte Kontingent der Impflinge stellten. Nach Impfungen mit Fluidvakzinen waren die Störungen offenbar häufiger als nach Adsorbatimpfstoffen; sie entwickelten sich nach sehr verschiedenen Impfstoffmengen, nach der 1., 2. oder 3. Impfstoffgabe, sofort nach der Injektion oder 2—3 Tage später. Soweit die Anamnesen verwertbar waren, schien eine familiäre Belastung mit neurologischen oder allergischen Krankheiten häufiger vorzuliegen. 15 der betroffenen Kinder wurden wieder gesund, 9 gebessert, 25 hatten schwere irreparable Hirnschäden, 12 starben, 23 waren nicht zu beurteilen. Die meisten der sehr beunruhigenden Vorkommnisse wurden aus den USA berichtet, nur 9 Beobachtungen stammen aus Europa. Auffälligerweise fehlt aus Deutschland jede einschlägige Mitteilung, obwohl bei uns die sogenannte therapeutische Vakzination seit Jahrzehnten üblich ist und dabei am ehesten mit schweren Reaktionen zu rechnen wäre. *Sauer* (61) sah in 25 Jahren bei über 15000 Geimpften keine Encephalopathie p. v., desgleichen blieben 300000 (92) und 3801 Impfungen (93) ohne neurologische Folgen. Im 2. field trial des MRC (28) hatten von 41351 Vakzinierten 12 in den ersten 72 Stunden p. v. ein- oder mehrmals Krämpfe ohne Dauerschaden. *Die Gefahr einer akuten Hirnschädigung nach Keuchhustenschutzimpfung ist daher im allgemeinen gering, in Europa sogar verschwindend klein.*

Ergebnisse

Das höchste Ziel einer Schutzimpfung ist es, eine Infektionskrankheit so unter Kontrolle zu bekommen, daß sie ihren epi- oder endemischen Charakter verliert und schließlich ganz verschwindet. Bei vielen Infektionskrankheiten haben in den letzten Jahren die Morbiditäts- und Letalitätsziffern abgenommen, auch bei solchen, gegen die es keine Schutzimpfung oder unmittelbar wirksame Arzneimittel gibt, wie z. B. bei Masern. Dies ist in erster Linie auf die erfolgreiche Behandlung der Komplikationen durch Antibiotika und Sulfonamide zurückzuführen. Der Rückgang der Erkrankungs- und Sterbeziffern an Keuchhusten kann nur in solchen Ländern mit der Schutzimpfung in Zusammenhang gebracht werden, in denen diese Maßnahme in großem Stil durchgeführt wird. Es ist deshalb bemerkenswert, daß in den USA seit 1940 die Morbiditätsziffern für Keuchhusten erheblich abnahmen (12), wobei allerdings der Einwand gemacht wird, die Senkung der Zahlen sei schon vor der Anwendung der Schutzimpfung zur Massenprophylaxe eingetreten (94), dennoch ist in einzelnen Staaten der USA der Zusammenhang offensichtlich. In Deutschland nahm die Morbidität vergleichsweise nicht ab (95).

Morbidität an Keuchhusten (auf 100000 Einwohner) USA (12)

1928—30	1938—40	1943—45	1948—50	1953—55
143,7	151,6	109,1	59,3	33,5

Morbidität an Keuchhusten (auf 100000 Einwohner) Deutschland (9)

1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954
88,7	142,0	115,9	1[illegible]0,1	103,2	90,5	1[illegible]3,6	83,0

Die Keuchhustenletalität ist wegen der besseren Behandlungsmöglichkeiten in allen Ländern zurückgegangen. Der Erfolg der Keuchhustenschutzimpfung spiegelt sich

Kinder ratsam sein. Im allgemeinen ist nach dem vollendeten 3. Lebensjahr die Keuchhustenschutzimpfung nicht mehr indiziert wegen der dann nur noch unbedeutenden Gefährdung durch Pertussis; wegen der größeren Neigung älterer Kinder zu Begleitreaktionen wird sie dann besser unterlassen.

Lokal- und Allgemeinreaktionen

Die meisten heute üblichen Keuchhustenimpfstoffe machen eine stärkere Impfreaktion als Di- oder Tetanustoxoid. Relativ große Volumina, Adsorbatzusätze, Injektionen in die oberflächlichen Hautschichten und höheres Alter der Impflinge fördern die Begleitreaktionen. In 20—50% tritt nicht selten schon in der ersten halben Stunde post vaccinationem (p. v.) *Fieber* auf, das nur gelegentlich 38,5° C übersteigt und das meist nach 24 Stunden wieder verschwindet (78, 79). Zur Behandlung genügen eine oder mehrere Dosen von 0,1—0,2 Aspirin. *Rötung* und *Schwellung* an der Injektionsstelle kommen nach Adsorbatimpfstoffen 5—10mal häufiger vor als nach Fluidimpfstoffen (80) und können 20—100% der Impflinge betreffen. Unbehagen, Appetitlosigkeit und Gereiztheit sind häufig, Benommenheit und Schlafsucht selten. Bei jungen Kindern sahen wir oft, andere gelegentlich Dyspepsie. Diese Störungen sind in der Masse unerheblich und pflegen nach 24 bis 48 Stunden überwunden zu sein. Heftige Entzündung, urtikarielle Exantheme und Konvulsionen sind selten. Oft bildet sich an der Injektionsstelle von Adsorbatimpfstoffen ein zunächst schmerzhaftes, dann derbes *Knötchen*, das nach 1 bis 2 Monaten oder noch später wieder verschwindet. In 0 bis 8,5% kommt es durch regionale Fettnekrose zu steriler Einschmelzung, jedoch nie nach Fluid- und nur ausnahmsweise nach $Al(OH)_3$-haltigen Impfstoffen (81, 82, 83, 84, 85). Diese *Aluminiumzysten* ähneln in ihrem histologischen Aufbau stark einer tuberkulösen Entzündung (86). Zur Behandlung genügen meist Punktionen, eine Inzision ist gewöhnlich nicht erforderlich.

Eine merkwürdige und für das Verständnis der Pathogenese des Keuchhustens wichtige, wenn auch seltene Begleitreaktion ist das Auftreten eines keuchhustenähnlichen Hustens, der einige Stunden p. v. beginnt und nach 1 bis 7 Tagen wieder aufhört (84, 87, 88, 89, 90). Dies deutet auf eine unmittelbare Wirkung von H. pertussis auf das nervöse Zentralorgan hin, wodurch auch ohne Lungenveränderungen und ohne Sputum ein als Keuchhusten erkennbarer Husten zustande kommt.

Komplikationen

Einige der vorerwähnten Begleitreaktionen wie Krämpfe und anaphylaktischer Schock können als Komplikationen gewertet werden, ebenfalls die bei 4 Kindern p. v. beobachtete und in der Literatur mitgeteilte thrombopenische Purpura. Im ganzen ist die Quote schwerer Zwischenfälle bei den vielen Millionen Impfungen pro Jahr mit Fluid- oder Adsorbatimpfstoffen außerordentlich gering. Die gefährlichste Komplikation der Keuchhustenschutzimpfung ist die *akute Hirnschädigung*. Kong (91) stellte 62 Fälle aus der Weltliteratur zusammen und fügte 2 eigene Beobachtungen hinzu. Die zerebralen Komplikationen traten fast nur bei Säuglingen auf, die aber auch das

lange anhalten wird, wenn alle Kinder durch aktive Immunisierung geschützt sind und dann kaum Gelegenheit haben, mit H. pertussis in Kontakt zu kommen, ist vorerst nicht zu beantworten.

In den beiden Einsatzversuchen des MRC wurden wegen der bekannten schlechteren Immunisierbarkeit junger Säuglinge mit Absicht nur Kinder im Alter von mindestens 6 Monaten geimpft. *Da aber 70% aller Toten an Keuchhusten das 1. Lebensjahr betreffen, steht und fällt der Erfolg der Keuchhustenschutzimpfung mit den Ergebnissen, die sich bei jüngsten Kindern erzielen lassen.* Lange Zeit war man der Meinung, ganz junge Säuglinge seien überhaupt unfähig, eine Immunität zu entwickeln. Dieser Schluß wurde aus Antikörpertiterbestimmungen gezogen, bei denen tatsächlich oft nur wenige oder gar keine Antikörper nachweisbar waren. Die klinische Erfahrung hätte allerdings davor warnen sollen, nachweisbare Antikörperbildung mit Immunität gleichzusetzen, denn auch jüngste Säuglinge können die verschiedensten Infektionskrankheiten, darunter auch Keuchhusten, überstehen, ohne deshalb eine weniger tragfähige Immunität zu erwerben als ältere Kinder.

Die Infektionsabwehr und -überwindung ist an die Leistung verschiedener Zellarten und Gewebe gebunden, z. B. der Plasmazellen und des Retothels. Ein Ausdruck ihrer Aktivität ist die Bildung von Antikörpern, deren verschiedene Arten für die Immunität recht unterschiedliche Bedeutung haben und die in wechselnder Menge und Dauer im Blut nachweisbar sein können. Mit geeigneter Methodik konnten wir regelmäßig auch bei ganz jungen keuchhustenkranken Säuglingen Agglutinine nachweisen (66), während komplementbindende Antikörper später und weniger sicher gebildet wurden (102). Andere und für die Immunität wesentlichere Antikörper müssen nicht in vitro nachweisbar sein. Manchmal ist der Tierversuch geeigneter, durch den z. B. schützende Antikörper erfaßbar werden. Im Mäuseschutzversuch hatten alle Seren von 3 bis 6 Monate alten keuchhustenvakzinierten Säuglingen eine deutliche Schutzwirkung, obwohl Agglutinine nur unregelmäßig gebildet worden waren (103). Die Schutzwirkung entspricht deshalb nicht immer dem Agglutinintiter eines Serums. Dennoch haben auch die Agglutinine, Präzipitine, komplementbindenden u. a. Antikörper eine Bedeutung, ihnen fallen Teilfunktionen zu, die allein noch keine Immunität ausmachen. Ihre im Verlauf einer Infektion oder einer künstlichen Immunisierung zu- und abnehmende Menge gibt einen Hinweis darauf, daß der Organismus auf den Antigenkontakt reagiert hat und in welcher Reaktionsphase er sich befindet. Mit gewisser Einschränkung läßt eine kräftige in vitro nachweisbare Antikörperbildung den Schluß zu, daß auch die anderen Immunisierungsvorgänge angelaufen sind.

Diese Bemerkungen schienen notwendig zu sein, weil bei der Besprechung der *Immunisierungsversuche bei sehr jungen Kindern* die Intensität der Antikörperbildung oft zur Erfolgsbeurteilung herangezogen wird. Mit einer Fluidvakzine hatte *Sauer* (16) bei sehr jungen Kindern schlechtere Ergebnisse als bei über 7 Monate alten. Mit einer Adsorbatvakzine ließen sich dagegen auch unter 3 Monate alte Säuglinge befriedigend immunisieren (25). Der außerordentlich fördernde Effekt eines mineralischen Adjuvans ließ sich sogar bei der Immunisierung von Neugeborenen bestätigen (104). *Peterson* u. *Christie* (82) immunisierten 573 Säuglinge, 283 davon jünger als 3 Monate, mit einem Di-Tet-Pert-Adsorbatimpfstoff mit 40 Milliarden Keimen/ml mit 3 Dosen in 6 Wochen Abstand und mit einer Gesamtkeimzahl von 80 Milliarden. Bei 86% ließ sich eine Agglutininbildung nachweisen, die bei 77% 6 Monate p. v. Titer von 1 : 400 und höher erreichte. 14% der Impflinge bildeten keine Antikörper weder bei der Grundimmunisierung noch bei der 13 Monate später gegebenen Auffrischdosis. Dieser Anteil ist hoch, weil bei spontanem Keuch-

vorerst noch nicht in den Länderstatistiken wieder; er muß aus den Ergebnissen bei einzelnen sorgfältig beobachteten Gruppen von Impflingen abgelesen werden.

Die zahlreichen Berichte aus der Anfangszeit der Keuchhustenschutzimpfung sind heute weniger wichtig, weil zuviele Mängel der Antigenkonzentration und -qualität die Wirksamkeit der Vakzinen beeinträchtigten. *Madsens* Erfolge wiesen auf die Möglichkeit einer wirksamen Prophylaxe hin (10, 11). Bewiesen wurde die Schutzwirkung der Keuchhustenvakzine durch den *Versuch der Macdonalds* (96): 2 ihrer 4 Söhne wurden mit *Sauer*-Vakzine immunisiert. 5 Monate später brachte man alle 4 Kinder zur Vermeidung einer Spontaninfektion aufs Land; sie blieben dort 18 Tage ohne Symptome. Dann wurden sie mit etwa 140 Keimen in Nase und Kehlkopf infiziert. Die beiden Nichtvakzinierten fingen 7 Tage später an zu husten, Hustenplatte + + + +, Leukozytose. Die beiden Vakzinierten blieben ohne Symptome, Hustenplatte Ø, Blutbild normal. Bald danach wurde die aktive Immunisierung gegen Keuchhusten in großem Umfang erprobt. *Sauer* (97) impfte 1122 Kinder, 128 von ihnen hatten Infektionsmöglichkeiten, aber nur 6 erkrankten. In einem Versuch von *Kendrick* u. *Eldering* (98) der über 9000 Kinder umfaßte, erkrankten 90% der exponierten Nichtgeimpften und 35% der exponierten Geimpften. Aus 40 Arbeiten der Jahre 1933 bis 1950 (zit. bei (99)) läßt sich eine durchschnittlich 3,5fach stärkere Morbidität der Nichtgeimpften errechnen; in dieser Zahl sind ausgezeichnete und schlechte Erfolge zusammengefaßt. Recht überzeugend ist das Ergebnis von *Foley* (100), der in Kanada 1943—1945 38188 Vakzinierte mit 145494 Nichtvakzinierten vergleichen konnte: die Morbidität war nach Impfung 28mal geringer; bei den Nichtgeimpften starben pro Jahr 23 an Keuchhusten, bei den Geimpften niemand.

Von besonderem Wert sind die sehr sorgfältig — in doppeltem Blindversuch — durchgeführten Einsatzversuche (field trials), über die in England 1951 und 1956 berichtet wurde und deren Anlage und Durchführung *Cockburn* (101) eingehend beschrieb. 1951 wurden 3801 Kinder im Alter von 6 bis 18 Monaten geimpft; 149 erkrankten an Keuchhusten. Von 3757 gleichalten Vergleichskindern erkrankten 687. Der Keuchhusten verlief bei Geimpften auffällig leicht und kurz (93). In der 2. Versuchsserie (26) impfte man zunächst 9794 Kinder in 7 Prüfbezirken mit 3 Injektionen in 4wöchigem Abstand mit einer Gesamtdosis von meist 70 Milliarden Keimen. 1325 Kinder erkrankten in den der Impfung folgenden 22 Monaten an Keuchhusten. Die schlechte Wirksamkeit der verwendeten Impfstoffe, von denen 9 aus nur einem Stamm hergestellt worden waren, drückt sich vor allem in der hohen Infektionsrate von 69% bei intrafamiliärer Exposition aus; die bei den Nichtgeimpften 87% betrug. In einem 2. Einsatzversuch erhielten 31557 Kinder Keuchhustenvakzine i. m. oder s. c. mit einer Gesamtdosis von 60 Milliarden Keimen. Diese Impfstoffe waren aus einer Mischung von 4 bis 7 frischisolierten und geprüften Stämmen hergestellt worden. Bei intrafamiliärer Infektion erkrankten 82% Nichtgeimpfte und 14% Geimpfte. Dieses Ergebnis ist der wichtigste Beweis für die unzweifelhafte Wirksamkeit der verwendeten Impfstoffe. Für die Impfstoffherstellung im großen war die Feststellung wichtig, daß auch Chargen von Kulturen auf flüssigen Substraten vollwirksame Impfstoffe lieferten. Gemessen an der Hausinfektionsrate blieb der Impfschutz 29 Monate lang erhalten. Diese Beobachtung stammt aus einem Lande, in dem Keuchhusten häufig vorkommt. Daher wird wahrscheinlich die Impfimmunität durch gelegentliche inapparente Kontaktinfektionen verstärkt. Ob aber auch dann die Impfimmunität so

durch das Impfantigen die homologen Antikörper gebunden und dadurch maskiert werden. Der Antigen-Antikörperkomplex hat weder zum Antigen noch zum Antikörper eine Aktivität. Nachweisbar sind deshalb in vitro immer nur *freie* Antikörper. Man darf nicht aus dem initialen Titerabfall auf ein schlechteres Immunisierungsvermögen schließen. Ähnliche Verhältnisse findet man übrigens auch nach wirksamer antibiotischer Behandlung, weil hierbei der bakteriostatische Effekt die Phagozytose fördert, wodurch plötzlich große Mengen Erregerantigen anfallen, die die zirkulierenden Antikörper maskieren (106, 107).

Nach dem initialen Titerabfall entwickelten 82% immunisierter Neugeborener nach der 3. Impfstoffdosis Agglutinintiter von 1 : 320 und höher (90). Bei der Immunisierung sehr junger Kinder ist die Notwendigkeit von 3 Injektionen in angemessenem Abstand bei den vorerst verfügbaren Impfstoffen zu betonen; nach Gaben eines Alaunpräzipitatimpfstoffs mit 20 Milliarden Keimen/ml und 0,5 ml/dosi hatten 3—6 Monate nach 2 Injektionen 8 von 16 Säuglingen keine Agglutinine, dagegen waren zu dieser Zeit bei allen 25 Säuglingen mit 3 Impfstoffdosen Agglutinine nachweisbar (83). Auch wir sahen nach der 3. Impfstoffgabe den bei weitem markantesten Titeranstieg, dabei reagierten die Kinder um so stärker, je älter und je besser ernährt sie waren (67) (s. Abb. 1).

Bei der Suche nach einem *Immunitätstest* enttäuschten Hautreaktionen nach Injektion von H. pertussis-Aufschwemmungen oder von Endotoxin (33). Wesentlich aufschlußreichere Befunde erhielt man bei Verwendung von *Agglutinogen*, das keine primärtoxischen Eigenschaften hat. Nach Injektion von 0,1 ml intrakutan entsteht von der 4. Krankheitswoche an zunehmend eine Rötung und Induration 24 Stdn. p. inject. Im Durchschnitt fiel die Hautreaktion in der 7.—9. Krankheitswoche am stärksten aus, danach nahm sie ziemlich rasch wieder ab. Bei Vakzinierten erreichte sie 3 Monate nach Abschluß der Schutzimpfung ihr Maximum, das 3- bis 4mal stärker war als bei der Keuchhustenkrankheit (s. Abb. 1). Wir fanden enge Beziehungen zwischen dem Agglutinationstiter und dem Agglutinogenhauttest, beide nahmen etwa zur gleichen Zeit nach einer Infektion oder Immunisierung zu und wieder ab, wobei die größte Hautreaktion 1 Woche nach dem Höchsttiter beobachtet wurde. Auch hier nahm die Reaktionsstärke mit dem Alter zu (s. Abb. 1). *Barysh* (108) und *Zenyoji* (109) halten die Agglutinogen-Hautreaktion für einen verläßlichen Indikator der Immunität. Von den meisten Autoren wird sie zurückhaltend beurteilt, denn sie ist bei Vakzinierten viel stärker als nach überstandenem Keuchhusten, obwohl die Immunität nach Pertussis unvergleichlich solider ist. Zudem erlischt die Hautreaktion bei vielen Immunen sehr bald (110, 111).

Das *Urteil über den Nutzen* einer Schutzimpfung kann nicht allein auf Antikörperbestimmungen oder den Ausfall von Hauttests gegründet werden. Entscheidend ist nur die Änderung der Morbidität und Letalität von Geimpften, die unter gleichen Bedingungen wie Nichtgeimpfte leben. Mit zunehmender Zahl wirksam Geimpfter wird der mögliche Kontakt mit Kranken immer geringer, so daß auch die Nichtgeimpften seltener erkranken. Dieser Schutz, den die Geimpften ihren Nachbarn geben, wird in einem Kollektiv dann bemerkbar, wenn 70—80% der Gefährdeten schutzgeimpft wurden.

Seit 1949 wird in 35 Pariser Säuglings- und Kinderkrippen die Keuchhustenschutzimpfung bei allen mindestens 3 Monate alten Kindern durchgeführt (85).

Pariser Säuglings- und Kinderkrippen

	Nicht geimpfte	an Keuchhusten erkrankt	Morbidität	Geimpfte	an Keuchhusten erkrankt	Morbidität
1949—1950	1145	144	13,5%	155	10	6,5%
1951—1952	1780	232	14,4%	504	35	7,0%
1952—1953	1114	93	8,3%	1156	22	1,9%

husten nur etwa 3% und bei der Aufimmunisierung von Erwachsenen fur die Gewinnung von Hyperimmunserum hochstens 10% keine Agglutinine bilden Diese Angaben aus Einzelerfahrungen gestatten keine bindenden Ruckschlusse auf das Immunisierungsvermogen bestimmter Altersklassen schlechthin Stets ist der Impfstofftyp ja sogar die einzelne Charge zu berucksichtigen Wir sahen nach Adsorbat

Agglutinationstiter Agglutinogen Hautreaktion
nach Schutzimpfung mit Pertussis Adsorbatimpfstoff (Behringwerke)

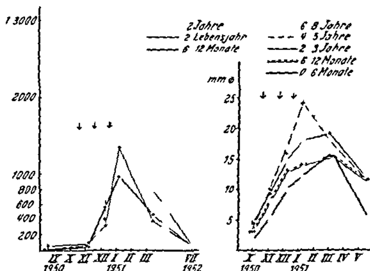


Abb 1 Abhangigkeit der Antikorperbildung und der Agglutinogen Hautreaktion vom Alter der Impflinge Starke der Altersgruppen fur die Untersuchung

des Agglutinationstiters		der Agglutinogen Hautreaktion	
7 bis 12 Monate	7	0 bis 6 Monate	8
2 Jahr	12	7 bis 12 Monate	26
uber 2 Jahre	39	2 bis 3 Jahr	53
		4 bis 5 Jahr	24
		6 bis 8 Jahr	5

impfstoffgaben bei 58 Sauglingen und Kleinkindern stets einen Titeranstieg (67) in anderen Versuchen (89) kamen auf 279 Impflinge mit Adsorbatimpfstoff 2 und auf 57 Impflinge mit Fluidvakzine 9 ohne Titeranstieg

Die Antikorperbildung bei unter 3 Monate alten Sauglingen war kaum geringer als die der alteren Kinder sofern keine diaplazentar erworbenen Antikorper vor der Impfung vorhanden waren *Sauglinge mit Antikorpermitgift reagierten zwar auch mit kraftiger Agglutininbildung aber die Titer nahmen schon fruher wieder ab* Diese raschere Abnahme war bei den Jungsten mit dem noch groBten Vorrat diaplazentar erworbener Antikorper am deutlichsten sie reagierten auch bei der Auffrischdosis am schwachsten (82) Eine groBe Antikorpermitgift ist sicher fur die Entwicklung einer Impfimmunitat bei Neugeborenen nicht vorteilhaft deshalb kann die vorgeburtliche Immunisierung der Mutter nicht empfohlen werden

Nach Impfstoffgaben bei Kindern die schon Antikorper besitzen sieht man regelmaBig in den ersten Tagen p v eine Abnahme der in vitro nachweisbaren Antikorper (67 105) weil

Therapeutische Vakzination

In manchen Ländern spritzen viele Ärzte im Stadium catarrhale oder noch später Vakzine in der Vorstellung, durch Anregung der Antikörperbildung die Heilung zu fördern. Es gab eine Zeit in der Medizin, in der mangels anderer Mittel therapeutische Vakzinationen mit Eigen- oder Fremdvakzinen versucht wurden. Der Erfolg war im ganzen durchaus unbefriedigend. Die gleichen Ergebnisse ließen sich auch mit einer unspezifischen Reizkörpertherapie erzielen.

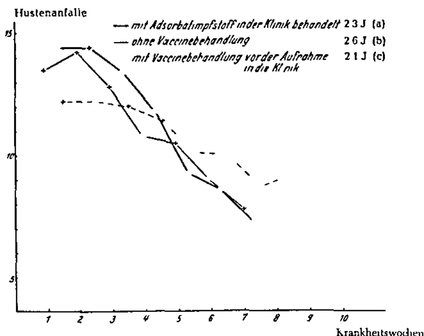


Abb. 2. Beeinflussung und Heilung des Keuchhustens bei Vakzinebehandlung. 3 Gruppen zu je 31 Kindern, etwa gleich alt, aus einer Epidemie, alle ohne Komplikationen. Durchschnittl. Krankheitsdauer vor Klinikaufnahme bei (a) ~5 Wochen, (b) 1,9 Wochen, (c) ~5 Wochen

Bei Keuchhusten ist das Urteil über den Nutzen der Vakzinetherapie aus verschiedenen Gründen erschwert: über die besten Erfolge wurde in zahlreichen Mitteilungen, die die ohnehin schon überreichlichen Behandlungsvorschläge nur vermehren, bei ambulanter Behandlung berichtet. Nach Lage der Dinge sind hierbei zumeist ältere Kinder mit unkompliziertem Keuchhusten erfaßt worden, also Kranke, bei denen der Keuchhusten fast immer ohne Zutun heilt. Es gibt keine Mitteilung, die den Anforderungen einer kritischen Arzneiprüfung entspräche, die über gesicherte Erfolge mit der Vakzinetherapie berichtet. Klinische Prüfungen dieser Behandlungsmethode an zumeist jungen Kindern und solchen mit Komplikationen konnten nur ihre Wirkungslosigkeit feststellen. Der früher vorgebrachte Einwand, Säuglinge seien zur Beurteilung der Vakzinetherapie ungeeignet, weil sie keine Antikörper bilden könnten, ist heute durch zahlreiche Untersuchungsbefunde entkräftet. Der junge Arzt sieht während seiner Ausbildung in den Kliniken überwiegend junge oder körperlich oder sozial

Der fruher verwendete Fluidimpfstoff wurde seit 1952 durch einen Adsorbatimpfstoff ersetzt dessen wesentlich großere Schutzwirkung offenkundig ist denn von 1952—1955 erkrankten bei intensiver Exposition von 170 Nichtgeimpften 98 = 57 7% und von 216 Geimpften 7 = 3% (89) Recht instruktiv ist eine Mitteilung von *Bousfield* u *Holt* (112) die 3 5—4 Jahre lang zwei Impfgruppen verfolgen konnten von denen die eine Di Pert Adsorbatimpfstoff die andere nur Di Toxoid erhalten hatte Die Impflinge waren hochstens 1½ Jahre alt Fast 12mal mehr Geimpfte als Ungeimpfte entgingen der Infektion bei intrafamiliarer Exposition und der Verlauf des Keuchhustens war bei erkrankten Geimpften uberwiegend leicht

Schutzwirkung von Diphtherie Pertussis Adsorbatimpfstoff (112)

	Di Pertussis Adsorbatimpfstoff	Kontrollgruppe (nur Di Toxoid)
Zahl	586	242
Intrafamiliare Infektionsmoglichkeiten	105	57
schwerer oder mittelschwerer Keuchhusten	10 = 9 5%	41 = 71 9%
leichter Keuchhusten	29 = 27 6%	13 = 22 8
nicht angesteckt	66 = 62 8%	3 = 5 3%

Theoretisch konnte *eine* Dosis eines wirksamen Antigens ausreichen um Immunitat zu bewirken Beim intrazerebralen Mausetest begnugt man sich mit 1 Impfstoffdosis Beim Menschen jedoch und vor allem beim jungen Kinde sind zur Erzielung einer tragfahigen Immunitat erfahrungsgemaß 3 bei jungen Sauglingen vielleicht sogar 4 Impfdosen erforderlich die in angemessenem Abstand gegeben werden mussen 4wochige Intervalle haben sich fur die Grundimmunisierung am besten bewahrt Das bedeutet daß eine *Keuchhustenschutzimpfung 2—3 Monate in Anspruch nimmt* Aber selbst dann muß die Impfimmunitat noch nicht ihre volle Starke erreicht haben Wir beobachteten eine Heimendemie bei jungen Sauglingen als 1 Monat nach abgeschlossener Impfung die hochsten Agglutinationstiter gefunden wurden 4 Monate spater war bei erneuter Hausinfektion ein weit besserer Krankheitsschutz festzustellen obwohl die Titer schon wieder abgenommen hatten Die kunstlich induzierte Immunitat braucht also verhaltnismaßig lange Zeit bis sie ihre volle Starke erreicht hat. Dies mag mit einigen Impfstoffen etwas rascher gehen als mit anderen aber mit 2 Monaten wird man immer rechnen mussen Es gibt keine gesicherte Beobachtung daß ein Kind noch *nach der Ansteckung* durch eine erstmalige Vakzination vor dem Ausbruch des Keuchhustens hatte bewahrt werden konnen Erst recht ist *kein Impfschutz* zu erwarten wenn schon manifest Erkrankte Vakzine erhalten Vollig anders sind die Wirkungsmoglichkeiten einer Vakzinedosis *bei vorher regelrecht immunisierten Kindern* Hier kann eine *Auffrischdosis* den Impfschutz in wenigen Tagen auf volle Hohe bringen In diesen Fallen kann die Impfung im Beginn der Inkubationszeit den Ausbruch der Krankheit in etwa 80% verhuten

Die aktive Immunisierung kann zweifellos eine große Zahl von Keuchhustenerkrankungen verhuten oder mildern Die Hersteller der Impfstoffe werden bestrebt sein mussen dem Arzt moglichst wirksame gut vertragliche und standardisierte Praparate in die Hand zu geben Fur die Beschaffung von Phase I Stammen und fur eine gesicherte Diagnostik vor allem im Hinblick auf Parapertussis Erkrankungen sollte von dem kulturellen Erregernachweis weit mehr als bisher Gebrauch gemacht werden

geringe Antikörperbildung zustande kommt Bei Keuchhustenkranken nahmen die regelmäßig titrierten Agglutinine nach frühzeitiger Vakzination etwas stärker bei Vakzination im Stadium convulsivum erheblich stärker zu als normal Dabei wurde das Titermaximum 2—4 Wochen später als bei Nichtvakzinierten erreicht *Trotz der stärkeren Antikörperbildung wurde die Krankheit nicht abgekürzt* sondern eher verlängert und *der Verlauf war keineswegs milder* (Abb 2 u 3) Weiterhin werteten wir 952 Krankenblätter aus um die Komplikationshäufigkeit bei Vakzinierten und Nichtvakzinierten zu ermitteln (122)

Auswertung von 952 Krankenblättern der Jahrgänge 1946—1951

	Vakzinierte	Nichtvakzinierte	Differenz	t
Zahl	296	656		
Säuglinge	37,5 %	32 6%	4 9 ± 3 4	1,5
Krankheitswoche bei Aufnahme	3 3	2 9	0 4	
Komplikationen bei Aufnahme	45 9%	30 6%	15 3 ± 4 8	3,2
Komplikationen insgesamt				
a) Pneumonie	47 6 %	36 9%	10 7 ± 3 45	3 1
b) Otitis media	5 1%	4 7%	0 4	
c) Enzephalopathie	7 4%	4 4%	3 0 ± 1 72	1 7
a) + b) + c)	60 1%	46 0%	14 1 ± 3 4	4 1
Letalität	7 8	7,2		

Vakzinierte sind Kranke die vor Aufnahme in die Klinik und nach Ausbruch des Keuchhustens Pertussisvakzine erhalten hatten

Es wurde festgestellt daß die Vakzinetherapie nicht wegen einer schon bestehenden Komplikation begonnen wurde Die Komplikationen entwickelten sich regelmäßig *nach* den Vakzinegaben An der *höheren Komplikationsrate der Vakzinierten* insbesondere an der größeren Pneumoniehäufigkeit kann kein Zweifel sein Die Zahlen für die Enzephalopathie sind in diesem Zusammenhang auffällig jedoch ist an dem immer noch zu kleinen Material kein sicherer Unterschied zu ermitteln

Nach allem ist es nicht möglich durch rasch aufeinander folgende Vakzinegaben eine Immunität zu erzwingen Die Zufuhr von antigenen oder sogar toxischen Substanzen nach Ausbruch des Keuchhustens bringt dem Kranken keine Hilfe sondern sie belastet ihn zusätzlich *Die therapeutische Vakzinierung sollte deshalb nicht mehr angewendet werden!* Wer den Wunsch der Eltern nach Behandlung mit Injektionen erfüllen will kann andere Präparate wählen die sicher nicht schaden z B Vitamin C Omnadin u a und die auch nicht teurer sind als der Impfstoff

Indikationen und Gegenindikationen

Indikation Die Keuchhustenschutzimpfung soll Erkrankung und Tod an Keuchhusten verhüten dies kann nur gelingen wenn die am meisten bedrohten Altersklassen rechtzeitig geschützt werden

geschädigte Kinder oder solche mit Komplikationen also Patienten bei denen der Keuchhusten überdurchschnittlich lange dauert Hieran gewinnt er sein *Leitbild* mit dem er dann später in der Praxis seine Klientel vergleicht Zudem wird der wechselnde Charakter des Keuchhustens oft nicht berücksichtigt die Maßstäbe für den Nutzen der Therapie sind sehr individuell und die Macht der Gewohnheit gefördert durch geschickte Empfehlungen tut das ihrige *Es sollte aufmerksam machen daß die Hersteller der modernsten Vakzinen in* ihren Fabrikprospekten die therapeutische Vakzinierung entweder nicht empfehlen oder sogar widerraten (s Tab 2) *Sauer* (113) betont die H pertussis Vakzine hat keinen therapeutischen sondern nur prophylaktischen Wert Dieses Urteil wird so gut wie ausnahmslos *von allen Sachkundigen geteilt* (71 114 115 116 117 118 119 120) *„Die Vakzinetherapie wurde vollständig verlassen sie ist unlogisch vielleicht nicht einmal harmlos und sicher unwirksam* (99)

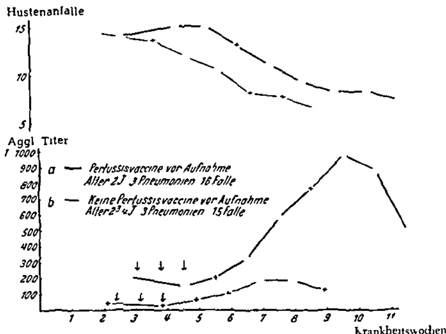


Abb 3 Antikörperbildung und Heilung des Keuchhustens bei Vakzinebehandlung Beide Pat Gruppen erhielten in der Klinik Vakzine a in der 3—4 Krankheitswoche b in der 2—3 Krankheitswoche

Die Diskussion über die therapeutische Vakzinierung könnte belanglos sein wenn sie nur eins von vielen ebenso wertlosen wie unschädlichen Mitteln sein würde Nachdem sich an unserer Klinik eine Fluidvakzine als völlig unwirksam erwiesen hatte (121) *prüften wir einen modernen Adsorbatimpfstoff am Kranken* (67) Zunächst wurde untersucht in welcher Geschwindigkeit und Menge sich Antikörper bilden wenn 3 Impfdosen in 5tägigem Abstand gegeben werden Dieses oder noch kürzere Intervalle werden gewöhnlich bei der Vakzinebehandlung eingehalten 4 Wochen nach der letzten Dosis hatten gesunde Kinder einen Maximaltiter von 1 130 während gleichaltrige Gesunde nach regelrechter Schutzimpfung mit denselben Impfstoffdosen bei monatlichem Abstand Titer von 1 3200 und darüber erreichten Das Versuchsergebnis bestätigt die gesicherte Erfahrung daß bei kurzen Intervallen nur eine

erleichterten Durchtritt nichtabgebauter Proteine durch Zellmembranen im Auge zu behalten und *die Einspritzung von Impfstoffen dann nicht vorzunehmen, wenn durch eine Infektion die Möglichkeit zum Eindringen artfremden Eiweißes erleichtert ist.* Auch in der Rekonvaleszenz sollte nicht geimpft werden. Man muß unterstellen, daß beim Säugling auch leichte Infekte eine wochenlang anhaltende Allgemeinstörung auslösen, die als wichtigste Gegenanzeige gegen eine Impfung anzusehen ist.

Wegen der gelegentlich beobachteten akuten Hirnschädigung nach Keuchhustenschutzimpfung lehnt die Mehrzahl der Autoren diese Impfung bei *Kindern mit Krämpfen* in der Eigen- oder Familienanamnese ab. Im EEG konnten vereinzelt nach Pertussisvakzination abnorme Potentiale bei Kindern ohne Belastung und ohne klinische Symptome aufgedeckt werden; die Veränderungen waren flüchtig (125). Bei Keuchhustenkranken waren Störungen der hirnelektrischen Aktivität häufiger. 11 von 44 Pat. hatten unabhängig von der Schwere der Erkrankung Veränderungen im EEG, die durch Coffein gut, durch Brom nicht beseitigt wurden (126). Auch der selten beobachtete kurzdauernde keuchhustenähnliche Husten bei Vakzinierten deutet darauf hin, daß einzelne Bestandteile von H. pertussis die Erregbarkeit und die Struktur des ZNS beeinflussen. Dies ist aber erst recht bei der Keuchhustenkrankheit der Fall; diese führt wegen eben dieser Hirnschädigung nicht selten zum Tod. Vorübergehende oder dauernde Beeinträchtigung der Hirnleistungen, die sich in Krämpfen, Lähmungen, Intelligenz- und Verhaltensstörungen äußern können, sind leider keine Ausnahmen. Gewöhnlich hält man junge Kinder und Patienten mit schwerem Keuchhusten in dieser Hinsicht für besonders gefährdet (128). *Annell* (129) kommt auf Grund ihrer minutiösen Studie zu der Ansicht, daß weder Alter noch Schwere ausschlaggebend sind, sondern daß *jeder* Keuchhusten schwere Hirnschaden hinterlassen kann. Unbestritten schädigt der Keuchhusten das Nervensystem viel stärker, als es selbst die Fluidimpfstoffe je taten. Kinder mit Hirnschaden sind durch Keuchhusten erst recht gefährdet, und es ist nur folgerichtig, wie *Melin* (129) das bei weitem geringere Risiko durch die Schutzimpfung einzugehen, als diese Kinder schutzlos dem Keuchhusten preiszugeben. Bei der praktischen Erprobung dieses Grundsatzes blieben die befürchteten Impfkomplikationen aus. Insgesamt sind Krämpfe p. v. seit Einführung der Adsorbatimpfstoffe erheblich seltener geworden (130).

Als weitere gewichtige Gegenanzeige wird von fast allen Autoren eine *allergische Reaktionsbereitschaft* angegeben. Es ist keineswegs sicher, daß die nach Keuchhustenschutzimpfung auftretenden örtlichen und allgemeinen Reaktionen allergischer Natur sind. In einer Umfrage, an der sich 56 Fachleute beteiligten, über die Häufigkeit von Krämpfen nach Pertussisvakzination in den Jahren 1949—1953 wurde keines von 15 Kindern mit Krämpfen als allergisch bezeichnet. Deshalb wird Allergie als Kontraindikation der Keuchhustenschutzimpfung abgelehnt (130). Aus Gründen der Vorsicht empfiehlt es sich, die Reaktion auf die erste Vakzinedosis zu beobachten; bei starker Reaktion oder bei schon vorher manifesten allergischen Symptomen verkleinert man zweckmäßig die einzelne Impfdosis und erreicht die volle Impfdosis durch entsprechend zahlreichere Injektionen. Das zu erwartende Fieber kann durch vorbeugende Gaben von Aspirin gedämpft werden.

Albuminurie, nichtkompensierte Herzfehler oder Diabetes, Osteosclerosis, Rekonvaleszenz und akute Krankheiten verbieten die Schutzimpfung. Die *Tuberkulose* ist nur in frischen, fieberhaften oder progredienten Stadien eine Gegenanzeige; für afebrile

Gemeldete Erkrankungen und Todesfälle an Keuchhusten Bundesrepublik Deutschland (95)

	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954
Erkrankte	40 155	65 839	54 607	57 212	49 658	43 860	60 540	41 113
Todesfälle	1066	1416	1294	841	728	548	593	390
Letalität	2,64	2,15	2,37	1,47	1,47	1,25	0,98	0,95
Von der Gesamtzahl der Todesfälle entfielen auf das 1. Lebensjahr in %		76,7	77,6	75,7	75,0	72,8	67,7	73,3
auf das 2.—5. Lebensjahr		22,4	21,5	22,5	23,6	25,7	30,2	25,4
auf über 5 Jahre alte Patienten		0,3	0,9	1,8	1,4	1,5	2,1	1,3

Der Anteil des 1. Lebensjahres an der Gesamtletalität betrug in Deutschland 68 bis 78% in USA 70% (37), in Belgien und Frankreich 80% (123) und in unserem klinischen Material 65% (67). Der wechselnde Charakter der Epidemien bedingt zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Orten eine stark differierende Letalität, die zwischen 0,4 und 5,4% schwankt. Die besondere Gefährdung der jüngsten Kinder ist immer erkennbar.

Sterblichkeit an Keuchhusten Infektionsklinik Düsseldorf

1930—1950 3343 Fälle		(67)	1907—1925 1064 Fälle		(124)
Letalität im	1. Halbjahr	20 %	Letalität im	1. Jahr	39%
	2.	14 %	„	2. u. 3. Jahr	10,4%
„	2. Jahr	9 %		4.—11. Jahr	3%
	3.—14. Jahr	2,7%			

Die hohe Sterblichkeit an Keuchhusten im Säuglingsalter begründet die Forderung, die Keuchhustenschutzimpfung so früh wie möglich durchzuführen. An der Möglichkeit, selbst jüngste Säuglinge aktiv zu immunisieren, kann heute nicht mehr gezweifelt werden. Mit 3 oder besser noch mit 4 Injektionen von Adsorbatimpfstoff läßt sich eine wirksame Immunisierung selbst dann provozieren, wenn nach Abschluß der Neugeborenenzeit die erste Impfstoffdosis gegeben wird. Gewiß sind nicht alle Kinder gleich stark gefährdet. Besonders vordringlich ist die Schutzimpfung bei erhöhter Exposition in Heimen, Waisenhäusern, kinderreichen Familien, dichtbesiedelten Wohnvierteln u. a.

Gegenindikationen. Der Grundsatz „*kein krankes Kind darf geimpft werden*" gilt auch für die Keuchhustenschutzimpfung. Die häufigste Krankheit der frühen Kindheit ist der „banale Infekt", den eine große Zahl nur z. T. definierbarer Infektionen (Adenoviren) verursacht. Schon die Bezeichnung „banal" ist unzutreffend, denn wenn auch die erkennbaren Störungen oft nicht über einen Husten und Schnupfen hinausgehen, so ist doch die Rückwirkung auf den Organismus keineswegs belanglos. Wir fanden eine erhebliche und langdauernde Schädigung der Hämatopoese. Zudem ändert jeder Infekt die Permeabilitätsverhältnisse, wobei einer vermehrten Sekretion eine erleichterte Resorption zugeordnet ist. Vermehrte Absonderung von Nasen-Rachen- und Darmsekret und von Liquor cerebrospinalis führt zu den bekannten klinischen Symptomen. Es erscheint uns wichtig, den in früher Lebenszeit allgemein

zur Prophylaxe bei jungen Säuglingen besser als nichts. Beispiele für Präparate aus Normalserum: Gamma-Globulin *Behringwerke*, Gamma-Globulin *Asid*.

Eine kurzdauernde passive Prophylaxe läßt sich mit keinem Mittel besser erreichen als mit spezifischem Hyperimmunserum oder den daraus gewonnenen Immunglobulinen. Darüber hinaus mildert die passive Immunisierung bei nicht zu später Anwendung auch den Verlauf eines nicht mehr verhütbaren Keuchhustens. Die Immunglobuline haben, selbst wenn sie aus tierischem Serum stammen, eine nur geringe anaphylaktische Wirkung (135). Wohl kommt es nach der Injektion gewöhnlich zu kurzdauerndem Fieber, ernstere Störungen fehlen. Das kleine Injektionsvolumen, die gute Verträglichkeit und die Möglichkeit, durch Gefriertrocknung recht beständige Präparate zu erhalten, machen die Anwendung der Immunglobuline an Stelle der Vollseren vorteilhaft. Hinderlich ist z. Z. noch der hohe Preis. Der passiv verliehene Schutz ist nur kurzdauernd. Wenn wegen erneuter Exposition der Schutz verlängert werden soll, empfiehlt es sich, 8—10 Tage nach der letzten Immunserum- oder -globulingabe die Behandlung zu wiederholen.

Zusammenfassung

Von der Entdeckung des Keuchhustenerregers durch *Bordet* u. *Gengou* im Jahre 1910 bis zur Herstellung eines wirksamen Impfstoffs durch *Madsen* (1924—1929) und vor allem durch *L. W. Sauer* (1928—1933) waren viele Hindernisse zu überwinden: die Gewinnung frischer Stämme, ihre Züchtung, die Erhaltung der antigenen Eigenschaften und die Wertbemessung der Impfstoffe stellten Aufgaben, die wegen der hohen Kulturansprüche und der veränderlichen Eigenschaften von H. pertussis nur schrittweise gelöst werden konnten.

Die wichtigste bakteriologische Differentialdiagnose ist die zwischen H. pertussis und H. parapertussis. Keuchhusten trotz Impfung oder sehr milder Verlauf kann Parapertussis sein.

Zur Herstellung eines wirksamen *Impfstoffs* braucht man frischisolierte Stämme der Phase I nach *Leslie* u. *Gardner*; sie bleiben auf *Bordet*-Nährboden oder in den neuerdings mit Vorteil verwendeten flüssigen Kulturen auf *Cohen-Wheeler*-Substrat sehr lange vollantigen. In lyophilisiertem Zustand sind sie jahrelang unverändert haltbar.

Der wichtigste Bestandteil von H. pertussis für die Erzeugung einer Immunität ist das endotoxinhaltige, komplexe somatische Antigen. Das Agglutinogen und das Hämagglutinin sind allein nicht immunogen. Versuche mit verschiedenen Aufarbeitungen und Bestandteilen von H. pertussis sind in vollem Fluß, man sucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Keuchhustenvakzinen weiter zu verbessern.

Der Schutzwert verschiedener Impfstoffe kann im Tierversuch, vor allem im intrazerebralen Mäusetest, mit einiger Sicherheit gemessen werden. Unterstützende Hinweise geben Hautproben und serologische Untersuchungen, von denen der Agglutinationsversuch wegen seiner Einfachheit am wichtigsten ist.

Fluidvakzinen sind Keimaufschwemmungen in NaCl-Lösung. Durch den Zusatz mineralischer Adjuvantien, z. B. von $Al(OH)_3$, wird die Wirksamkeit um mehr als die

Fbk Rekonvaleszenten ist dagegen die Keuchhustenschutzimpfung ohne Nachteil oder sogar empfehlenswert (31 132)

Bis vor kurzem war man der Meinung die Vakzination wurde keine *Poliomyelitis* provozieren aber eine lokalisierende Wirkung von Fluid und besonders von Adsorbatimpfstoffen wurde haufiger beobachtet die poliomyelitische Lähmung betraf die Korpergegend in die injiziert worden war Kurzlich wurden die Ergebnisse großer Untersuchungsreihen aus England mitgeteilt (139) nach denen ein verstärkter Befall mit Polio bei Schutzgeimpften nicht mehr bezweifelt werden kann die Poliomorbiditat betrug bei Geimpften 4 0 auf 10 000 bei Nichtgeimpften 1 3 auf 10 000 Am meisten forderte der Di Pert Adsorbatimpfstoff danach Di Adsorbat und am geringsten Di Fluid Impfstoff Dieser Effekt war nur in den ersten 4 Wochen nach der Schutzimpfung und so gut wie nie bei Sauglingen im 1 Halbjahr festzustellen In Zeiten mit gehauften Polioerkrankungen unterlaßt man daher die Keuchhustenschutzimpfung am besten ganz Nur bei besonders gefahrdeten Sauglingen z B in Heimen wäre auch dann die Keuchhustenschutzimpfung zu vertreten

Passive Immunisierung

Fur die aktive Immunisierung braucht man gesunde Kinder und Zeit Um Kranken oder Bedrohten rasch einen Schutz zu vermitteln kann eine passive Immunisierung nutzlich sein Versuche von *Bordet* u a (133 33 134) mit einem *antitoxischen Serum* den Keuchhusten zu verhuten oder zu heilen schlugen fehl Dagegen gelang es durch Gaben von *Rekonvaleszentenserum* in der Inkubationszeit den Ausbruch eines Keuchhustens bei 65—85 % der Exponierten zu verhindern An Stelle des schwer zu beschaffenden Rekonvaleszentenserums versuchte man mit geringerem Erfolg normales *Erwachsenenserum* Ein wesentlicher Fortschritt war die Einfuhrung des *Hyperimmunserums* von gesunden und mit Pertussisvakzine immunisierten Erwachsenen wird nach Erreichung eines Agglutinationstiters von 1 1280—1 2560 Serum gewonnen (135 136) Die Handelspraparate sind Mischungen mehrerer derartiger Sera Mit 2—3 Dosen von 20 0 ml alle 1—2 Tage laßt sich der Ausbruch eines Keuchhustens mit etwa gleicher Sicherheit verhuten wie mit Rekonvaleszentenserum (137) Der Schutz ist um so besser je rascher nach dem Kontakt die Immunisierung erfolgt Bei Sauglingen ist die Injektion der großen Volumina storend auch dann wenn man sie unterteilt an verschiedenen Stellen vornimmt Wesentlich angenehmer sind daher die aus Hyperimmunserum gewonnenen Praparate die nach Abtrennung der Albumine die *Globuline* in etwa 10 bis 16facher Konzentration enthalten hiervon gibt man je nach Praparat 2 5—5 0 ml pro dosi i m aber nicht i v weil dabei schwere Schockerscheinungen auftreten Als Beispiel seien einige Praparate genannt Hypertussis *Cutter* Immunglobulin *Staatliches Bakteriologisches Laboratorium* Stockholm Globulines anticoquelucheuses (vom Pferd) *Institut Pasteur*

Wenn spezifische Immunglobulinpraparate nicht zur Verfugung stehen kann man immer noch den Versuch mit Gammaglobulin aus normalem Erwachsenenserum machen Der Schutzstoffgehalt dieser Praparate ist von der Durchseuchung der Spender abhangig und erfahrungsgemaß fur die Prophylaxe von Masern und Hepatitis infectiosa im allgemeinen ausreichend Da aber die vor Keuchhusten schutzenden Antikorper selbst beim Immunen nur verhaltnismaßig kurze Zeit im Blut vorkommen konnen Gammaglobuline aus Normalserum keine hohe spezifische Schutzkraft gegen Keuchhusten besitzen Immerhin ist ihre Anwendung im Notfall z B

zur Prophylaxe bei jungen Säuglingen besser als nichts. Beispiele für Präparate aus Normalserum: Gamma-Globulin Behringwerke, Gamma-Globulin Asid.

Eine kurzdauernde passive Prophylaxe läßt sich mit keinem Mittel besser erreichen als mit spezifischem Hyperimmunserum oder den daraus gewonnenen Immunglobulinen. Darüber hinaus mildert die passive Immunisierung bei nicht zu später Anwendung auch den Verlauf eines nicht mehr verhütbaren Keuchhustens. Die Immunglobuline haben, selbst wenn sie aus tierischem Serum stammen, eine nur geringe anaphylaktische Wirkung (135). Wohl kommt es nach der Injektion gewöhnlich zu kurzdauerndem Fieber, ernstere Störungen fehlen. Das kleine Injektionsvolumen, die gute Verträglichkeit und die Möglichkeit, durch Gefriertrocknung recht beständige Präparate zu erhalten, machen die Anwendung der Immunglobuline an Stelle der Vollseren vorteilhaft. Hinderlich ist z. Z. noch der hohe Preis. Der passiv verliehene Schutz ist nur kurzdauernd. Wenn wegen erneuter Exposition der Schutz verlängert werden soll, empfiehlt es sich, 8—10 Tage nach der letzten Immunserum- oder globulingabe die Behandlung zu wiederholen.

Zusammenfassung

Von der Entdeckung des Keuchhustenerregers durch *Bordet* u. *Gengou* im Jahre 1910 bis zur Herstellung eines wirksamen Impfstoffs durch *Madsen* (1924—1929) und vor allem durch *L. W. Sauer* (1928—1933) waren viele Hindernisse zu überwinden: die Gewinnung frischer Stämme, ihre Züchtung, die Erhaltung der antigenen Eigenschaften und die Wertbemessung der Impfstoffe stellten Aufgaben, die wegen der hohen Kulturansprüche und der veränderlichen Eigenschaften von H. pertussis nur schrittweise gelöst werden konnten.

Die wichtigste bakteriologische Differentialdiagnose ist die zwischen H. pertussis und H. parapertussis. *Keuchhusten trotz Impfung oder sehr milder Verlauf kann Parapertussis sein.*

Zur Herstellung eines wirksamen *Impfstoffs* braucht man frischisolierte Stämme der Phase I nach *Leslie* u. *Gardner*, sie bleiben auf *Bordet*-Nährboden oder in den neuerdings mit Vorteil verwendeten flüssigen Kulturen auf *Cohen-Wheeler*-Substrat sehr lange vollantigen. In lyophilisiertem Zustand sind sie jahrelang unverändert haltbar.

Der wichtigste Bestandteil von H. pertussis für die Erzeugung einer Immunität ist das endotoxinhaltige, komplexe somatische Antigen. Das Agglutinogen und das Hämagglutinin sind allein nicht immunogen. *Versuche mit verschiedenen Aufarbeitungen und Bestandteilen von H. pertussis sind in vollem Fluß*, man sucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Keuchhustenvakzinen weiter zu verbessern.

Der *Schutzwert* verschiedener Impfstoffe kann im Tierversuch, vor allem im intrazerebralen Mausetest, mit einiger Sicherheit gemessen werden. Unterstützende Hinweise geben Hautproben und serologische Untersuchungen, von denen der Agglutinationsversuch wegen seiner Einfachheit am wichtigsten ist.

Fluidvakzinen sind Keimaufschwemmungen in NaCl-Lösung. Durch den Zusatz mineralischer Adjuvantien, z. B. von $Al(OH)_3$, wird die Wirksamkeit um mehr als die

Halfte verstarkt Adsorbatimpfstoffe sind deshalb vor allem zur Immunisierung junger Kinder geeignet

Zur Standardisierung wurde lange Zeit der Keimgehalt benutzt eine volle Immunisierungsdosis enthalt bei Fluidimpfstoffen etwa 100 Milliarden bei Adsorbatimpfstoffen etwa 50 Milliarden Keime Die Keimzahl ist kein verlaßlicher Maßstab denn sie kann in Impfstoffen mit gleicher Schutzkraft um das Vierfache variieren Weit zuverlassiger ist der intrazerebrale Mausetest Gute Vakzinen sollen 12 Schutzeinheiten in einer vollen Impfdosis enthalten

Bei der technischen *Durchfuhrung der Keuchhustenschutzimpfung* injiziert man den Impfstoff tief subkutan oder besser intramuskular Keinesfalls darf Adsorbatimpfstoff in die oberflachlichen Hautschichten gelangen Gewohnlich gibt man 3 Injektionen im Abstand von 4 Wochen Bei sehr jungen Sauglingen konnen 4 Injektionen vorteilhaft sein Regelrecht Immunisierte kann man bei drohender Gefahr oder kurz nach einer Infektion durch eine Wiederauffrischungsdosis rasch und wirksam schutzen

Die ortliche und allgemeine *Impfreaktion* ist nach den meisten Keuchhustenimpfstoffen starker als nach Di oder Tetanustoxoid Junge Kinder reagieren deutlich schwacher als altere Rotung und Schwellung an der Injektionsstelle und kurzdauerndes Fiebers sind nicht ungewohnlich Nach Adsorbatimpfstoffen entsteht oft ein Knotchen das nach einigen Wochen bis Monaten wieder schwindet und sich ausnahmsweise zu einer sterilen Aluminiumzyste umbildet

Die ubelste *Komplikation* ist die sehr seltene akute Hirnschadigung uber die aus Europa nur vereinzelt berichtet wurde Im ganzen ist die Quote ernsthafter Storungen sehr gering

Die ersten Versuche mit der Keuchhustenschutzimpfung litten an der wechselnden Wertigkeit der Vakzinen Moderne gepruften Impfstoffe aus Mischungen mehrerer Phase I Kulturen verleihen einen starken Schutz bei intensiver intrafamiliarer Exposition erkrankten 6 bis 12mal weniger Geimpfte als Nichtgeimpfte Bei Vakzinierten verlauft der Keuchhusten auffallig leicht Die *Dauer des Impfschutzes* ist mit wenigstens 2¹/ Jahren anzusetzen

Etwa 70 % aller Keuchhustentodesfalle betreffen Sauglinge Die Meinung junge Kinder konnten keine Antikorper bilden und seien deshalb nicht immunisierbar ist durch zahlreiche Untersuchungsbefunde widerlegt Mit Adsorbatimpfstoffen konnen Sauglinge und selbst Neugeborene eine tragfahige Immunitat erwerben Die Impfung mit 3 Injektionen nimmt 2 Monate in Anspruch Die Impfimmunitat erlangt erst nach der 3 Injektion ihre volle Starke Bei fruhem Beginn der Schutzimpfung im 2 Lebensmonat kann man erst vom 4 Monat an mit einem Impfschutz rechnen

Wegen ihrer langen Anlaufzeit ist die Impfimmunitat zur Abwendung einer akuten Gefahr nicht geeignet Die *therapeutische Vakzination* hat deshalb keine Erfolgschancen sie belastet den Kranken und begunstigt Komplikationen sie sollte nicht mehr angewendet werden

Die *Indikation* zur Keuchhustenschutzimpfung ist altersgebunden Die erste Impfdosis gebe man spatestens im 3 Lebensmonat Es sind moglichst alle Sauglinge zu erfassen Besonders schutzbedurftig sind Kinder in Heimen Waisenhausern und dicht besiedelten Wohnvierteln Nach dem 3 Lebensjahr ist die Keuchhustenschutzimpfung nicht mehr angezeigt Bei alteren Kindern bevorzugt man Mehrfachimpfstoffe ohne Keuchhustenkomponente

Die häufigste *Gegenindikation* ist ein akuter Infekt, der auch bei banalen Symptomen ernst genommen werden sollte. Kein krankes oder rekonvaleszentes Kind darf geimpft werden. Krampfneigung oder Allergie sind keine strikten Gegenanzeigen, jedoch empfiehlt es sich, bei diesen Kindern die Impfreaktion genau zu beobachten und gegebenenfalls die volle Impfdosis auf eine größere Zahl von Injektionen zu verteilen. Für afebrile Tbk-Rekonvaleszenten kann die Impfung vorteilhaft sein.

Die *passive Immunisierung* mit Hyperimmunserum oder Immunglobulinen gestattet, kranke oder bedrohte Kinder sofort und wirksam zu schützen. Die passive *Prophylaxe im Beginn der Inkubationszeit verhütet den Ausbruch oder mildert wenigstens den Verlauf eines Keuchhustens.*

Schrifttum

1 Bordet, J., & O. Gengou: Ann. Inst. Pasteur 20, 731 (1906)
2 Leslie, P. H., & H. O. Gardner: J. Hyg. 31, 423 (1931)
3 Toomey, J. A., et al.: J. Inf. Dis. 57, 49 (1935)
4 Shibley, G. S., & H. Hoelscher: J. Exp. Med. 60, 403 (1934)
5 Freeman, J.: Brit. med. J. 1909, zit. bei Sticker, G.: Der Keuchhusten. H. Hölder, Wien und Leipzig 1911
6 Nicolle, C., & A. Conor: *Compt. rend. Acad. Sc. Paris 156, 1849 (1913)*
7 Schultz, W.: in Wolff-Eisners Handbuch der experimentellen Therapie, Serum- und Chemotherapie. Lehmann, München 19[illegible]6
8 Dalldorf, G., et al.: J. Immunol. [illegible]6, 29[illegible] (194[illegible])
9 Chievitz, J., & A. H. Meyer: Ann. Inst. Pasteur 30, 503 (1916) und Arch. Kinderhk. 66, 186 (1919)
10 Madsen, T.: Boston Med. Surg. J. 19[illegible], 50 (1925)
11 —: J. Amer. Med. Ass. 101, 187 (1933)
12 Pittman, M.: J. Washington Acad. Sc. 46, 234 (1956)
13 Sauer, L. W.: J. Amer. Med. Ass. 100, 239 (1933)
14 —: J. Amer. Med. Ass. 101, 1449 (1933)
15 —: J. Amer. Med. Ass. 10[illegible], 1471 (1934)
16 —: Amer. J. Path. 17, 719 (1941)
17 —: Amer. J. Publ. Health [illegible], 12[illegible] (193[illegible])
18 Eldering, G., & P. L. Kendrick: Amer. J. Publ. Health 26, 506 (1936)
19 Singer-Brooks, Ch.: J. Amer. Med. Ass. 114, 1734 (1940)
20 Perkins, J. E., et al.: Amer. J. Publ. Health 3[illegible], 63 (194[illegible])
21 Daughtry-Denmark, L.: Amer. J. Dis. Child. 30, 453 (194[illegible])
22 Dunkel, N., et al.: J. Amer. Ass. 1[illegible], [illegible]00 (1944)
23 Felton, H. M., et al.: J. Amer. Med. Ass. 126, 294 (1944)
24 Kendrick, P. L.: Amer. J. Hyg. 3[illegible], 89 (1940)
25 Sako, W., et al.: J. Amer. Med. Ass. 127, 3[illegible]9 (1945)
26 Felton, H. M., & W. F. Verwey: Pediatrics 16, 637 (19[illegible])
27 Kendrick, P. L., & G. Eldering et al.: Amer. J. Publ. Health 37, 803 (1947)
28 Medical Research Council: Brit. med. J. 1956, 4[illegible]4
29 Schütze, H.: Lancet 2, 192 (1940)
30 Schlüter, W.: Weichardts Erg. d. Hyg. 18, 1 (1936)
31 Kleinschmidt, H.: Klin. Wschr. 1931, 1847
32 Manteufel, P., & I. Dressler: Klin. Wschr. 1933, 140[illegible]
33 Schmidt, H.: Grundlagen der spezifischen Therapie. Bruno Schultz, Berlin 1940. Lit.!
34 Eldering, G., & P. L. Kendrick: J. Bact. 33, 71 (1937)
35 —: J. Bact. 35, 561 (1938)
36 Bradford, W. L., & B. Slavin: Amer. J. Publ. Health 27, 1[illegible]77 (1937)

37 Sauer L W in Brennemanns Practice of Pediatrics Bd 2 (1949)
38 Day E & W L Bradford Pediatrics 9 320 (1952)
39 Kendrick P L & G Eldering Amer J Publ Health 42 27 (1952)
40 *Bradford W L & B Slavin Proc Soc Exper Biol Med 43 590 (1940)*
41 Herzog F Arch franç Pediat 11 871 (1954)
42 Kendrick P L & G Eldering Amer J Publ Health 26 506 (1936)
43 Weltgesundheitsorganisation Série de rapports techniques Nr 61 Genf 1953 Lit!
44 Ungar J et al J Hyg 52 475 (1954)
45 Hornibrook J W Publ Health Rep Washington 54 1847 (1939)
46 Cohen S M & M W Wheeler Amer J Publ Health 36 371 (1946)
47 Ungar J et al J Gen Microbiol 4 345 (1950)
48 Kristensen M C r Soc Biol Paris 96 355 (1927)
49 Shibley G S & H Hoelscher J exp Med 60 403 (1934)
50 Overend W G et al J Gen Microbiol 5 268 (1951)
51 Toomey J & W Takacs J Inf Dis 60 41 (1937)
52 Yamamoto A Jap J Exp Med 25 35 (1955) Lit!
53 Robbins K C & L Pillemer J Immunol 65 393 (1950)
54 Pennell R B & E H Thiele J Immunol 66 627 (1951)
55 *Evans D & H Maitland J Path Bact 45 715 (1935)*
56 Flosdorf E & A C Kimball J Immunol 39 287 (1940)
57 Smolens J & S Mudd J Immunol 47 155 (1943)
58 Ungar J J Path Bact 61 140 (1949)
59 Keogh E V & E A North Austral J Exper Biol 26 315 (1948)
60 Parfentjev I A & M A Goodline J Pharm Exp Therap 92 411 (1948)
61 Pittman M J Inf Dis 89 300 (1951)
62 Yamamoto A et al Gunma J Med Sc 1 207 (1952)
63 Ungar J Atti del 2° Convegno Internat di Standardizzazione Immunomicrobiologica Roma 10—14 Sett 1956
64 Andersen E K Acta path Scand 32 125 (1953)
65 Winter J L Proc Soc Exper Biol Med 92 835 (1956)
66 Hansen F Zschr Kinderhk 60 181 (1938)
67 — Dtsch med Wschr 1954 432
68 Winter J L Proc Soc Exper Biol Med 92 832 (1956)
69 *Pittman M J Pediatr 45 57 (1954)*
70 Felton H M & W F Verwey Pediatrics 16 637 (1955)
71 Otani T Hiroshima J Med Sci 1 89 (1952)
72 McLeod N J Med Lab Technol 9 145 (1952)
73 *Haas R Behringwerk Mitt H 26 (1952)*
74 Institut Pasteur Serums et Vaccins Paris 1954
75 Rankin D W & S Fisher Med J Australia 1956 873
76 Hesselvik L & H Ericsson Acta Paediatr 43 22 (1954)
77 *Sauer L W et al J Amer Med Ass 125 949 (1944)*
78 Faerber K P Mschr Kinderhk 101 477 (1953)
79 Stern P Arztl Wschr 8 1033 (1953)
80 Ungar J Med Press 1954 395
81 Sauer L W J Amer Med Ass 152 1314 (1953)
82 Peterson J C & A Christie Amer J Dis Child 81 483 (1951)
83 Feldman G V Arch Dis Childh 29 175 (1954)
84 Barr M A T Glenny & N R Butler Brit Med J 1955 635
85 Lesne E Mme Broyelle & J Zoubras Sem Hop Paris 30 Nr 46 47 (1954)
86 Beck W Medizinische 1954 363
87 Gautier P et al Praxis Bern 1953 1011
88 Feldman G V Med Officer 94 323 (1955)
89 Cheve J & J Zourbas Atti del 2° Convegno Internat di Standardizzazione immuno microbiologica Roma 10—14 Settembre 1956
90 DuPan M & J Zourbas Praxis Bern 1957 24

91 König E Helvet paediatr acta 8 90 (1953)
92 Fraser zit bei Brit Med J 1950 110
93 Medical Research Council Brit med J 1951 1463
94 Pearlman L N Amer J Dis Child 81 11 (1952)
95 Statistik der Bundesrepublik Deutschland W Kohlhammer Stuttgart Bd 61 (1952) 74 (1953) 89 (1954) 127 (1955) 148 (1956)
96 Macdonald H & E J Macdonald J Inf Dis 53 328 (1933)
97 Sauer L W J Amer Med Ass 109 487 (1937)
98 Kendrick P L & G Eldering Amer J Hyg 29 119 (1939)
99 Marie J G Sée & E Eliachar Expansion scientifique française 1954 La Coqueluche Lit!
100 Foley A R Canad J Publ Health 37 259 (1946)
101 Cockburn W C Bulletin World Health Organizat Genf 13 395 (1955)
102 Bennholdt Thomsen C & W Dienst Zschr Kinderhk 60 445 (1939)
103 McGovern J Pediatrics 5 38 (1950)
104 Miller J J et al Pediatrics 4 468 (1949)
105 Keller W Zschr Kinderhk 58 591 (1937)
106 Hansen F & K Manthey Mschr Kinderhk 100 139 (1952)
107 Hansen F & K Schutz Mschr Kinderhk 101 307 (1953)
108 Barysh J Amer J Dis Child 82 370 (1951)
109 Zenyoji H Gunma J Med Sc 1 223 (1952)
110 Kohn J L et al J Pediatr 36 614 (1950)
111 Arvidson M et al Scand J Clin Laborat Invest 5 44 (1953)
112 Bousfield G & L B Holt Med Officer 92 289 (1954)
113 Sauer L W persönl Mitteilung
114 Cohen Ph M Weichsel & J Lapin J Pediatr 16 30 (1940)
115 Harris E & M Mitman Clinical Practice in Infectious Diseases 3 Aufl Edinburgh E & S Livingstone Ltd 1947
116 Zischinsky H Munch med Wschr 19 1 2397
117 Vahlquist B in Fanconi & Wallgren Lehrbuch der Padiatrie Benno Schwabe & Co Basel 1954
118 Oberbauer W Arch Kinderhk 144 236 (1952)
119 Grohmann, E Dtsch Gesdwes 1954 1291
120 Gasser C Praxis Bern 43 630 (1952)
121 Gruninger U & Kemper Klin Wschr 1937 531
122 Hansen F Prophyl Med 195 19
123 Chassagne P Sem Hop Paris 26 9 (1950)
124 Meyer S & E Burghardt Zschr Kinderhk 40 103 (1925)
125 Low N L J Pediatr 47 35 (1955)
126 Dreyfus Brisac C et al Rev neurol 90 331 (1954)
127 Schachter M Praxis Bern 1953 464
128 Annell A L Pertussis in Infancy as a Cause of Behaviour Disorders in Children Almquist & Wiksalls Uppsala 1953
129 Melin K A Sv Lakartidn 49 1174 (1952) J Pediatr 43 652 (1953)
130 Halpern S R & D Halpern J Pediatr 47 60 (1955)
131 Lesné E et al Sem Hôp Paris 1937 131
132 Breton A et al Strasbourg méd N S 4 333 (1953)
133 Bordet J & O Gengou Ann Inst Pasteur 23 415 (1909)
134 Becker W Mschr Kinderhk 78 141 (1939)
135 Jundell I Acta Paediatr 15 1 (1933)
136 Flosdorf E W et al J Pediatr 19 638 (1941)
137 Lundstrom R & Johnsson J Acta Paediatr 42 175 (1953)
138 Clauberg K W Arztl Wschr 1954 673
139 Wilson G S & Mitarb Lancet 271 1 23 (1956)

DIE SCHARLACHSCHUTZIMPFUNG

von H Wiesener

Geschichtliche Entwicklung

Die Versuche zur Einfuhrung einer Schutzimpfung gegen Scharlach stehen in enger Verbindung zur wechselvollen Auffassung uber die Natur des Scharlacherregers *Loffler* (40) *fand 1884 im Rachenabstrich in Organen und im Blute Scharlachkranker konstant* Streptokokken *Gabritschewsky* (17) war 1905 der erste der entsprechend seiner Auffassung uber den engen Zusammenhang zwischen Streptokokken und Scharlach die Entwicklung einer Schutzimpfung in Angriff nahm Zunachst hatte er Schutzimpfungen *gegen die Druse der Pferde die ebenfalls* durch Streptokokken hervorgerufen wird durchgefuhrt Ermutigt durch gunstige Resultate beim Erysipel der Menschen stellte er sich einen Scharlachimpfstoff aus abgetoteten Kulturen von hamolysierenden Streptokokken her die aus dem Herzblut von Scharlachleichen gezuchtet worden waren Die in einer Bouillonkultur gewachsenen und spater mit Hitze abgetoteten Streptokokken wurden ausgeschleudert und in Kochsalzlosung resuspendiert Eine Reihe von verschiedenen Autoren (38 44 62) glaubte daß durch zwei bis dreimalige Impfung eine ausreichende Immunitat zu erzeugen sei Obwohl mehr als 200 000 Kinder vorwiegend in Rußland geimpft wurden erfolgte keine endgultige Beurteilung Diese Art der Schutzimpfung geriet daher wieder in Vergessenheit

Die Versuche des Ehepaares *Dick* (12) mittels subkutaner Injektionen von Toxin die nach ihnen bezeichnete positive Hautreaktion zum Verschwinden zu bringen fuhrte zur aktiven Schutzimpfung mit Toxin Die Entwicklung eines gut wirksamen entgifteten Toxins (Toxoid) gelang nicht so daß heute reine Toxinlosungen die Kombination eines modifizierten Impfstoffes nach *Gabritschewsky* (17) mit einer durch lange Formoleinwirkung abgeschwachten Toxinlosung oder bakterienfreie Adsorbatimpfstoffe verwendet werden die mit Formaldehyd vorbehandelt sind und ebenfalls geringe Mengen freien Toxins enthalten

Experimentelle Grundlagen

Wenn auch heute noch trotz der zahlreichen Arbeiten des Ehepaares *Dick* (12) *keine einheitliche Auffassung uber die Atiologie des Scharlachs* besteht so ist doch nicht daran zu zweifeln daß eine *typische Erkrankung nur bei Vorhandensein von hamolysierenden Streptokokken der Gruppe A* vorkommt Man findet diese Streptokokken zu etwa 7—20% bei Gesunden (19) Bei Scharlachkranken lassen sie sich in *80—100% wahrend der ersten* Krankheitstage aus dem Rachenabstrich zuchten (16 13 61) Durch die Objekttrager Agglutination von *Griffith* (22) oder die Prazipitation nach *Lancefield* (37) werden heute die Streptokokken der Gruppe A gekennzeichnet Von den menschenpathogenen hamolysierenden Streptokokken die bei Scharlachkran

ken gefunden werden konnen serologisch etwa 50 Typen unterschieden werden Sie besitzen eine ganze Reihe von antigenen Substanzen und sind befahigt Fermente (Toxine) zu bilden

Ein besonderer serologischer Typ von Streptokokken laßt sich bei Scharlachkranken nicht feststellen vielmehr scheint grundsatzlich jeder hamolysierende Streptokokkus der Gruppe A bei Scharlach vorzukommen Immerhin fanden sich bestimmte Typen gehauft Hauptsachlich wurden die Typen 1 2 3 4 11 und 17 bei Scharlachkranken festgestellt Sie bilden ein besonderes *Toxin* das mit Einschrankung in kleinen Dosen bei Scharlachempfanglichen eine typische Hautrotung verursacht (Dickprobe) und in großeren Dosen eine Erkrankung an nichtinfektiosem Scharlach verursachen kann Die wiederholte Zufuhr des Scharlachtoxins fuhrt zu einer relativen Immunitat gegen Scharlach Mit dem Toxin der Streptokokken von Scharlachkranken laßt sich ein Anti toxin erzeugen Dieses Antitoxin ist in der Lage das Exanthem von Scharlachkranken in spezifischer Weise zu loschen (*Schultz Charlton* [6]) Der Typ 10 nach *Griffith* (22) verdient besondere Erwahnung da er zunachst von *Dochez* (13) als Stamm 642 isoliert wurde spater den Namen N Y 5 erhielt und allgemein in der Welt zur Toxin Anti toxin Herstellung verwendet wird.

Nachdem festgestellt worden war daß es keine Scharlach Streptokokken gibt, sondern ver schiedene Typen der Streptokokken Gruppe A Scharlach erzeugen konnen mußte die zu nachst vom Ehepaar *Dick* (12) vertretene Meinung uberpruft werden, daß ebenso wie bei der Diphtherie auch beim Scharlach ein einheitliches Toxin anzunehmen sei Die *qualitative Verschiedenheit der Scharlach Toxine* wurde durch eine Reihe von Untersuchern aufgedeckt (31 49 28 15)

Die Toxine aus Kulturen verschiedener Streptokokkenstamme waren ebenfalls unterschied lich. Das gleiche galt fur die damit erzielten Antitoxine Es kam nun darauf an bei der Her stellung von Antitoxinen einen Streptokokkenstamm zu wahlen der eine große Reaktions breite hinsichtlich der Neutralisation von Toxinen anderer Streptokokkenstämme aufwies Das Antitoxin des Stammes N Y 5 kann beispielsweise 77% der Toxine anderer hamolysierender Streptokokken neutralisieren Die Toxin Produktion erreicht in Nährboden die Variationen einer Pepton Fleischbruhe darstellen bereits nach einigen Tagen Bebrutung (37°) ihr Maxi mum. Nach Filtrierung durch Berkefeldt Filter diente *Dick* (12) als Verdunnungsflussigkeit eine mit Kaliumphosphat und Natronlauge versetzte phenolhaltige Kochsalzlosung Zwei Be standteile des Toxins werden unterschieden (2)

1 Ein thermostabiles Nucleoprotein das durch Trypsin zerstort wird und gegenuber Mensch und Schwein nicht toxisch ist Eine Immunisierung kann mit dieser Fraktion nicht erzielt werden Vielmehr entwickelt sich nur eine Allergie Das Nucleoprotein ist durch Säure fallbar

2 Das eigentliche thermolabile Scharlach Exotoxin Es laßt sich durch wiederholte Alko hol und Saurefallung reinigen (2) und wird nach Erhitzen auf 80 innerhalb 30 Min zerstort Dieses Toxin ist relativ trypsinunempfindlich und fur Mensch, Schwein und Ka ninchen toxisch Es wirkt immunisierend aber nicht als Allergen

Nach neueren Untersuchungen scheinen Toxine von Scharlach" Streptokokken (58) aus Polysacchariden zu bestehen denen N haltige Gruppen angegliedert sind Zahlreiche Ver suche dienten zur Reinigung und Konzentrierung des Toxins So erhielten *Barron* und *Koerber* (3 33) scharlachtoxinhaltige Fraktionen mit einer Wirksamkeit von 20 000 bis 100 000 Haut testdosen (H T Dosen) pro 0 01 mg N *Stock* (58) stellte ein Präparat her das 15 Millionen H T Dosen pro 0 01 mg N besaß *Krejci Stock* und Mitarb (34) fuhrten eine weitere Reini gung mit Hilfe von Elektrophorese und Trichloressigsaurefallung durch

Das von *Dick* (12) hergestellte erythrogene Scharlachtoxin war fur Kaninchen wenig giftig Erst 5 ccm intravenos gegeben reichten bei einem Tier von 2 kg aus um inner

halb 48 Stunden den Tod herbeizufuhren Dagegen erwies sich die *menschliche Haut gegenuber* diesem *Toxin* als *sehr empfindlich* Als H T Dosis wurde dabei die kleinste Menge Toxin bezeichnet die bei der Mehrzahl gesunder Versuchspersonen (ohne uberstandenen Scharlach) noch eine positive Reaktion ergibt Zur *Bestimmung des Giftgehaltes* eines streptokokkenfreien Scharlachtoxins werden je 0 1 ccm fallender Verdunnung intrakutan gespritzt und so die kleinste Dosis ermittelt die eine Haut reaktion (vorwiegend Rotung weniger Infiltration) von mindestens 10 mm Durch messer ergibt 1 ccm des eben erwahnten Toxins enthalt eine Million H T Dosen Die Wertbestimmung der Hautdosis ist nicht ohne weiteres reproduzierbar da sie bei ver schiedenen Versuchspersonen ungleichmaßig ausfallt Die *Herstellung eines Standard Scharlachtoxins* wurde daher in mehreren Landern versucht Das Vergleichstoxin des Statens Serum Institut Kopenhagen enthielt in 1 ccm 100000 Hautdosen Dement sprechend mußte als Hauteinheit die Giftmenge definiert werden die als wirksame Substanz in 1/100000 ccm der Kopenhagener Scharlachgiftlosung enthalten war Bei einem deutschen Scharlach Trockentoxin (20) das im Frankfurter Institut fur experi mentelle Therapie als Standardtoxin Verwendung findet entsprechen 17 5 my einer Hauteinheit Gemaß der H T Dosis als Toxinmaß wurde auch die Antitoxineinheit vom Gesundheitsamt in Washington geschaffen Eine Antitoxineinheit ist danach das 10 fache der Mindestmenge vom Standardserum die notwendig ist um die Hautwirkung einer Testdosis Toxin zu neutralisieren Eine Testdosis entspricht dabei 5 H T Dosen Scharlachgift

Impfstoffe

Der ursprunglich von *Gabritschewsky* (17) verwendete *Impfstoff* mit abgetoteten hamolysierenden Streptokokken findet heute nur noch selten Verwendung Er enthalt gewohnlich in 1 ccm 500 Millionen abgetotete Scharlachstreptokokken und 10000 H T Dosen Toxin In den Vereinigten Staaten von Amerika wird vor allem *gereinigtes Scharlachtoxin* verwendet Nach Vorschrift des Ehepaares *Dick* (12) sind 100000 Haut dosen erforderlich um eine relativ sichere Immunitat zu erreichen. Eine Entgiftung durch Zusatz von Formol ließ sich nicht oder nur unbefriedigend durchfuhren Das Strepto- kokkentoxin wurde durch Formaldehyd nicht entgiftet sondern zerstort Die immuni satorische Wirkung des so gewonnenen Impfstoffes mußte auf das noch vorhandene Toxin zuruckgefuhrt werden (14 12) Rohes Toxin kann aber heftige Impfreaktionen auslosen Zudem sind 5 oder mehr Injektionen zur Immunisierung erforderlich Wurde hingegen die Toxinmenge herabgesetzt so blieb der immunisatorische Erfolg aus Ahnlich wie beim Diphtherietoxin versuchte man die Giftwirkung dadurch abzuschwa chen daß eine *Scharlachtoxin Adsorption* an $Al(OH)_3$ vorgenommen wurde (56) *Farago* (14) injizierte Adsorbatimpfstoff mit ingessamt 24000 Hautdosen Toxin (1500 6500 16000)

Nach Zuchtung des N Y 5 Stammes auf Trypsin Bouillon (45) wurde das Filtrat durch Alkoholfallung in der Kalte gereinigt (21 2) Das gefallte Exotoxin loste sich gut in einer Kochsalz Phosphatpufferlosung (pH 7) Nunmehr erfolgte der Zusatz eines geeigneten $Al(OH)_3$ Praparates von Gummiarabicumlosung und Phenol Das gereinigte Toxin enthielt vor der Adsorption 2—4 Mill H T Dosen im ccm

Bei dem Scharlach-Adsorbatimpfstoff der Behring-Werke wird das keimfreie Kulturfiltrat von Scharlachstreptokokken (Dick-Stämme N. Y. 5 u. a.) mit Formaldehyd behandelt. Die Toxinlösung wird dadurch abgeschwächt. Zur Erhöhung der antigenen Wirkung erfolgt die Adsorption des gereinigten Toxins an Aluminiumhydroxyd. Auch dieser Impfstoff enthält freies Toxin (je ccm 9000 H. T. Dosen) als sogenannte „Giftspitze" (ca. 20%). Die *Haltbarkeit* wird mit 2—3 Jahren angegeben. Bei einer Kombination mit Diphtherie-, Keuchhusten- und Tetanusimpfstoffen wird die Wirksamkeit der Scharlachkomponente nicht beeinträchtigt (s. Kap. Mehrfachimpfung).

Immunitätsprüfung

Die Feststellung der Immunität gegenüber dem erythrogenen Toxin (Scharlachtoxin) läßt sich grundsätzlich auf zwei Wegen erreichen:

1. durch Serumtitration (Antitoxinbestimmung),
2. mit Einschränkung durch den Dick-Test.

Folgende *Technik* soll bei der *Dick-Probe* eingehalten werden:

Man injiziert 0,1 ccm des standardisierten Streptokokkentoxins intrakutan an der Volarseite des rechten Unterarmes. Am linken Arm wird die Kontrolle mit erhitztem Toxin vorgenommen. Die Ablesung erfolgt gewöhnlich nach 18 bis 24 Stunden. Sind nur die Nadelstiche zu sehen oder handelt es sich um geringfügige Stichreaktionen, so ist die Probe als negativ zu bezeichnen. Fällt der Dick-Test am rechten Unterarm positiv aus (Rötung von wenigstens 10 mm Durchmesser), so sprechen wir von einer positiven Dick-Reaktion. Befinden sich positive Reaktionen an beiden Unterarmen, so muß eine Pseudoreaktion angenommen werden. Die Dick-Probe wird demgemäß als negativ bezeichnet. Fällt schließlich die Reaktion am rechten Arm eindeutig stärker aus als am linken, so bezeichnen wir diese Dick-Reaktion als positiv. Pseudoreaktionen finden sich hauptsächlich bei tuberkulinpositiven Kindern.

Bei der Mehrzahl aller Neugeborenen und Säuglinge zeigt sich in den ersten 6 Lebensmonaten eine negative Dick-Probe, auch wenn die Mutter positiv sind. Dieser Mangel an Hautempfindlichkeit ist meistens nicht durch Schutzstoffe im Blut bedingt. Man muß annehmen, daß die Haut der Säuglinge in dieser Zeit noch nicht gegen das Scharlachtoxin sensibilisiert ist. Während der zweiten Hälfte des 1. Lebensjahres nimmt die Hautempfindlichkeit rasch zu. Sie bleibt vom 2. bis 6. Lebensjahr hoch und fällt dann während des Schulalters ab. Die nachstehende Abb. 1 gibt die Befunde gut wieder.

Bei frischem Scharlach findet man gewöhnlich eine positive Reaktion. Schon am 5. Tage nach Erscheinen des Exanthems nimmt der Dick-Test an Stärke ab, bis er schließlich vollständig negativ wird. Von dieser Regel gibt es allerdings zahlreiche Ausnahmen (47, 35, 5, 32, 61). Der negative Ausfall einer Dick-Probe auch mit 10facher Dosis (55) erscheint nicht sicher genug für den Nachweis einer Immunität. 43% von 200 in unserer Klinik während der Epidemie Jahre 1949/1952 mit 10facher Dosis durchgetesteten Kindern, die an Scharlach erkrankt waren, zeigten in der 1. Woche eine negative Probe. Etwa $^2/_3$ dieser Kinder blieben auch in der 3. Krankheitswoche negativ. Für den Nachweis einer relativen Immunität mag die Dick-Probe ausreichen. Sicherheit auch für Krankheitsimmunität kann kaum angenommen werden. Im Verlauf

der Erkrankung ließ auch uns die Regel im Stich, daß bei Beginn der Erkrankung eine positive Probe und nach überstandener Krankheit eine negative Dick-Probe zu erwarten ist. Zudem zeigte sich bei der Hälfte der Dick-positiven Kinder in der 4. Scharlachwoche eine gute Löschfähigkeit ihres Serums. Dick-Reaktionen wie auch serologische Immunitätsreaktionen beim Scharlach lassen keinen sicheren Schluß auf die Krankheitsimmunität zu. Zudem sind Meßmethoden wie die Dick-Probe und Blutantitoxinbestimmung für Massenversuche nicht geeignet. Während man bei der Diphtherieschutzimpfung den Blutantitoxinwert der Einzelperson messen kann und aus Erfahrung weiß, daß ein Titer von mehr als 0,02 AE/ccm antitoxische Immunität gewährleistet, besitzen wir beim Scharlach kein sicheres Antitoxinmeßverfahren.

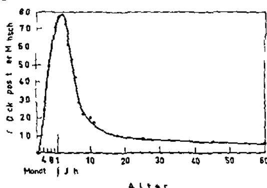


Abb. 1. Häufigkeit einer positiven Dick-Reaktion in Abhängigkeit vom Lebensalter (Schwentker und Mitarbeiter in Nelson, Textbook of Pediatrics — 6. Auflage 1954)

Durchführung der Impfung

Organisation und Technik der Impfung entsprechen dem Vorgehen bei der schon beschriebenen Diphtherieimpfung. Die von *Dick* (12) empfohlene Impfung in wöchentlichen Intervallen verlangt 5 Injektionen von 650, 2500, 10000, 30000 und 100000 H. T.-Dosen, die subkutan erfolgen sollen. Als Kontrolle dient der Dick-Test. Von der amerikanischen Scharlachkonferenz werden Injektionen von 500, 1500, 5000, 10000 und 20000 H. T.-Dosen empfohlen. Dieses Vorgehen ist bei Massenimpfungen nicht möglich, da erfahrungsgemäß zwei, höchstens aber drei Impftermine eingehalten werden. Der *Praxis* mehr angeglichen ist die Impfung mit dem neuen Adsorbatimpfstoff der Behring-Werke, die zweimal, besser dreimal im Abstand von 4 Wochen subkutan mit einer Menge von 1 ccm vorgenommen werden soll. Für ältere Kinder und Erwachsene empfiehlt es sich, beim 2. oder 3. Mal nur 0,5 ccm zu injizieren. Der Zeitpunkt für Kombinationsimpfung gegen Scharlach, Diphtherie und Keuchhusten kann gemäß den Vorschlägen bei der Diphtherieimpfung gewählt werden. Alleinige Scharlachimpfung wird in Epidemiezeiten zu erwägen sein.

Lokal- und Allgemeinreaktionen, Komplikationen

Bei der Impfung mit reinem Toxin (12) können alle Abstufungen vom leichten lokalen Erythem bis zur heftigen Allgemeinreaktion mit Erbrechen, Fieber, Scharlachexanthem vorkommen. Gelegentlich treten auch Gelenkschmerzen dann auf, wenn schon vorher Rheumasymptome bestanden hatten. Das Ehepaar *Dick* (12) gab nur bei

etwa 10% der Impflinge Reaktionen an, die vorwiegend nach der ersten Injektion gesehen wurden. Andere Autoren (27, 16) sahen jedoch bis zu 50% schwere Lokal- und Allgemeinreaktionen. Allerdings wurde nicht nur subkutan, sondern die Hälfte der Dosis auch intramuskulär injiziert. Nur 10% der Impflinge blieben frei von Nebenwirkungen. Fieber, Erbrechen, Durchfall, Halsentzündung und Erytheme traten über 6 Tage nach der Injektion auf. Vereinzelt kam es zu einem Impfscharlach mit Fieber, Angina und Erbrechen 6 Tage nach der Injektion.

Weniger schwere Impfreaktionen teilte *Farago* (14) mit. Bei 50% von ca. 4000 Kindern sah er lokale Hyperämie oder geringe Infiltration zusammen mit Schmerzen an der Impfstelle. Selten trat Fieber hinzu. Das Maximum der Reaktionen war nach 24 Stunden erreicht. Alle Reaktionen beschränkten sich auf die ersten 2 Tage. Über ähnliche Nebenwirkungen an 5000 Kindern berichtet *Kaiser* (30).

Durch Verteilung auf mehrere Injektionen (7—10) lassen sich stärkere Reaktionen vermeiden (53). Schwere Komplikationen sind bei alleiniger Schutzimpfung mit Adsorbatimpfstoff nicht bekannt geworden. Der Scharlachimpfstoff enthält kein toxisches Eiweiß, so daß eine entsprechende Sensibilisierung nicht eintritt. Werden die im Diphtherie-Kapitel eingehend besprochenen Vorsichtsmaßregeln bezüglich gründlicher Durchmischung des Impfstoffes und sorgfältiger subkutaner Injektion befolgt, so sind Lokal- und Allgemeinreaktionen selten.

Bei Mehrfachimpfungen gegen Diphtherie-Scharlach oder Diphtherie-Scharlach-Keuchhusten (Impfstoff der Behring-Werke) wurden in Berlin 1948 bis 1952 keine ernsthaften Nebenwirkungen beobachtet, die der Scharlachkomponente zur Last gelegt werden mußten (61).

Ergebnisse

Ebenso wie bei der Diphtherie hat sich auch beim Scharlach das epidemiologische Bild geändert. Die Morbidität zeigt keine einheitliche Tendenz zur Besserung. Die Letalität beträgt gegenüber 1% in den 20er Jahren heute nur noch höchstens 0,1%. Wurden 1893 in der Todesursachenstatistik des Deutschen Reiches bei rund 48 Millionen Einwohnern noch 14000 Gestorbene gemeldet, so starben 1953 in der Deutschen Bundesrepublik bei rund 49 Millionen Einwohnern 62 Menschen an Scharlach (1). Eine ähnliche Entwicklung ist ebenfalls in anderen europäischen Ländern zu verzeichnen.

Über den Wert der Scharlachschutzimpfung konnte bisher keine Einigung erzielt werden. Unsicherheit bei der Herstellung der Impfstoffe muß als wesentliche Ursache angegeben werden. So lange die Besonderheiten des Scharlachtoxins nicht geklärt sind, kann auch der Wunsch nach einem sicher wirksamen, entgifteten Impfstoff (Toxoid) nicht erfüllt werden.

Verfolgt man seit den Veröffentlichungen von *Farago* (14) die Mitteilungen über die Erfolge und Mißerfolge der Scharlachimpfung, so bemerkt man besonders in den letzten Jahren ein Abrücken von der Scharlachimpfung, zumal die Erkrankungen leicht verlaufen und fast alle Komplikationen durch Penicillin zu beherrschen sind. Zunächst waren die guten Ergebnisse von *Farago* (14) an mehr als 100000 geimpften Kindern von *Clauberg* u. *Tarnowski* (10) in Deutschland bestätigt worden. Dabei muß aller-

der Erkrankung ließ auch uns die Regel im Stich daß bei Beginn der Erkrankung eine positive Probe und nach uberstandener Krankheit eine negative Dick Probe zu erwarten ist Zudem zeigte sich bei der Halfte der Dick positiven Kinder in der 4 Scharlachwoche eine gute Loschfahigkeit ihres Serums Dick Reaktionen wie auch serologische Immunitatsreaktionen beim Scharlach lassen keinen sicheren Schluß auf die Krankheitsimmunitat zu Zudem sind Meßmethoden wie die Dick Probe und Blutantitoxinbestimmung fur Massenversuche nicht geeignet Wahrend man bei der Diphtherieschutzimpfung den Blutantitoxinwert der Einzelperson messen kann und aus Erfahrung weiß daß ein Titer von mehr als 0 02 AE/ccm antitoxische Immunitat gewahrleistet besitzen wir beim Scharlach kein sicheres Antitoxinmeßverfahren

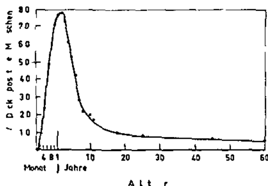


Abb 1 Haufigkeit einer positiven Dick Reaktion in Abhangigkeit vom Lebensalter (Schwentker und Mitarbeiter in Nelson Textbook of Pediatrics — 6 Auflage 1954)

Durchfuhrung der Impfung

Organisation und Technik der Impfung entsprechen dem Vorgehen bei der schon beschriebenen Diphtherieimpfung Die von *Dick* (12) empfohlene Impfung in wochentlichen Intervallen verlangt 5 Injektionen von 650 2500 10000 30000 und 100000 H T Dosen die subkutan erfolgen sollen Als Kontrolle dient der Dick Test Von der amerikanischen Scharlachkonferenz werden Injektionen von 500 1500 5000 10000 und 20000 H T Dosen empfohlen Dieses Vorgehen ist bei Masseninmpfungen nicht moglich, da erfahrungsgemaß zwei hochstens aber drei Impftermine eingehalten werden Der *Praxis* mehr angeglichen ist die Impfung mit dem neuen Adsorbatimpfstoff der Behring Werke die zweimal besser dreimal im Abstand von 4 Wochen subkutan mit einer Menge von 1 ccm vorgenommen werden soll Fur altere Kinder und Erwachsene empfiehlt es sich beim 2 oder 3 Mal nur 0 5 ccm zu injizieren Der Zeitpunkt fur Kombinationsimpfung gegen Scharlach Diphtherie und Keuchhusten kann gemaß den Vorschlagen bei der Diphtherieimpfung gewahlt werden Alleinige Scharlachimpfung wird in Epidemiezeiten zu erwagen sein

Lokal- und Allgemeinreaktionen, Komplikationen

Bei der *Impfung* mit reinem Toxin (12) konnen alle Abstufungen vom leichten lokalen Erythem bis zur heftigen Allgemeinreaktion mit Erbrechen Fieber Scharlachexanthem vorkommen. Gelegentlich treten auch Gelenkschmerzen dann auf wenn schon vorher Rheumasymptome bestanden hatten Das Ehepaar *Dick* (12) gab nur bei

in der Beurteilung eines Impferfolges nicht weiterführen. Nachdem verschiedene Streptokokken bei Scharlachkranken gefunden wurden, hat man es längst aufgegeben, eine antibakterielle Immunität zu erzeugen, vielmehr versucht man, eine antitoxische Immunität zu erhalten. Zudem müßten für eine kritische Beurteilung von Komplikationen bei Geimpften und Ungeimpften durch entsprechende Isolierung Re- und Superinfektionen vermieden werden.

Von 180 000 Kindern der Jahrgänge 1944—1952 wurden seit 1945 30,7 % geimpft. Die Gesamtstatistik, geordnet nach Geburtsjahrgängen, ist aus der nachstehenden Tabelle zu ersehen.

Tabelle 1. *Erkrankungen an Scharlach in der Zeit vom 1. 1. 1950 bis 31. 12. 1952*

Geburtsjahr	Ungeimpfte	Davon erkrankt	%	Geimpfte	Davon erkrankt	%	Verhältniszahl
1944	24 618	1761	7,15	3409	94	2,76	2,60 : 1
1945	17 766	1596	8,98	2566	70	2,73	3,[illegible]6 : 1
1946	13 773	1122	8,15	820	36	4,39	1,85 : 1
1947	17 207	1324	7,69	1313	47	3,58	2,15 : 1
1948	7567	872	11,52	12 333	279	2,26	5,09 : 1
1949	16 196	691	4,27	4587	72	1,57	2,71 : 1
Zus.	97 127	7366	7,58	25 028	598	2,39	3,17 : 1

Auffällig ist die besonders hohe Erkrankungszahl von Ungeimpften des Geburtsjahrganges 1948, der Kinder also, die während der Epidemie 2—5 Jahre alt waren.

Wenn wir auch keine so günstige Verhältniszahl zwischen der Morbidität von Geimpften und Ungeimpften wie *Clauberg*, *Tarnowski* und *Breitach* (10 : 7) (1 : 20 bis 1 : 50) vorfanden, so ist an einer *Wirksamkeit der Impfung* wenigstens während unserer Epidemie kaum zu zweifeln. Berücksichtigen müßten wir jedoch, daß die Spanne zwischen Impfung und Erkrankung — bis auf die geringeren Zahlen der vor 1950 Geimpften — im Durchschnitt nur 1½ Jahre betrug.

Damit kommen wir zu der Frage nach der *Schutz-Dauer*. Antwort darauf gibt die nachstehende Tabelle.

Tabelle 2

Zeit zwischen Impfung und Erkrankung in Monaten	Zahl der Erkrankungen
0— 6	157
6—12	158
12—24	131
24—36	152
Zusammen	598

Wenn man die Zahlen der Tabelle 2 auf die ungefähr bestimmten Zahlen jeweils vorhandener geimpfter Kinder (Tab. 1) bezieht, so ergibt sich, daß die Morbidität der Geimpften im 3. Jahre reichlich doppelt so hoch wie in den beiden ersten Jahren war. Eine Zunahme der Erkrankungen innerhalb der ersten beiden Jahre nach der Impfung war nicht zu finden. Erst im dritten Jahr läßt der Impfschutz nach; mit einem absoluten Impfschutz können wir selbst in den ersten Monaten nach der Impfung nicht rechnen.

dings berücksichtigt werden, daß wegen der Kriegsverhältnisse (Kriegsende!) keine sichere Beurteilung möglich war, da — wie *Clauberg* (10) selbst schreibt — eine große Reihe der von den Gesundheitsämtern eingesandten Berichte nicht verwertet werden konnte. Neuerdings haben *Mai, Reploh* und *Handloser* (43, 52) einen sicheren Einfluß der Impfung auf die Erkrankungshäufigkeit vermißt, erwähnen jedoch, daß nicht regelmäßig exakte Unterlagen zu beschaffen waren. Sie beobachteten nur kurzfristige Erfolge im ersten Jahr nach der Impfung. Zudem erkrankten Schutzgeimpfte nur dann in geringerer Zahl, wenn die Impfbeteiligung bei über 40% der Kinder lag. Sie vermuten, daß diese Tatsache mehr sozialhygienische als immunbiologische Gründe hat. Über gute Erfolge, allerdings mit verschiedenen Impfstoffen, an einer kleinen Zahl von Impflingen berichteten zahlreiche Autoren (26, 25, 8, 24, 51, 7, 36, 48, 59). Diese Erfolge wurden bei ganz verschiedenen Personengruppen festgestellt (Klinik, Umsiedlungslager, Militär). Mißerfolge stehen diesen Erfolgsmeldungen in großer Zahl gegenüber (60, 52, 23, 18, 42, 4, 11). Für eine Schutzimpfung bei besonderer Gelegenheit, wie Ansteigen der Morbidität, setzten sich in neuerer Zeit *Joppich, Schäfer* und *Linneweh* (29, 54, 39) ein. Die Schwierigkeit der Herstellung von Impfstoffen wurde von allen Autoren betont.

Anläßlich einer Berliner Epidemie (1949/1952) galt auch unser besonderes Interesse der Scharlachprophylaxe durch Impfung. Hierzu bot sich uns Gelegenheit, weil in Berlin in erheblichem Umfang Schutzimpfungen gegen Scharlach durchgeführt worden waren.

Zur Aufstellung einer möglichst exakten und lückenlosen Impfstatistik erschien uns eine Befragung der Gesundheitsämter nicht ausreichend. Die Führung der Impfkarteien auf den Gesundheitsämtern liegt in der Hand von Hilfskräften, so daß eine wissenschaftlichen Ansprüchen genügende Korrektheit nicht gewährleistet ist. Wie unsere Erfahrungen lehrten, kann eine jeder Kritik standhaltende Statistik auf einfachen Rückfragen bei den Gesundheitsämtern nicht aufgebaut werden. Wir haben vielmehr in mehrjähriger Arbeit mit zwei besonders ausgesuchten Helferinnen die Impfkarteien aller Bezirke von Westberlin auf Vollständigkeit kontrolliert, durch Angaben des Statistischen Landesamtes Berlin jahrgangsweise überprüft und den sorgfältig registrierten Erkrankungsfällen die Gesamtzahl der erfaßten Kinder gegenübergestellt.

Als Impfstoff wurde fast ausschließlich der kombinierte Diphtherie-Scharlach-Keuchhusten- oder Diphtherie-Scharlach-Impfstoff der Behring-Werke verwendet. Überwiegend handelte es sich um Dreifachimpfungen, weniger um Zweifachimpfungen.

Wir erfaßten die Geburtsjahrgänge 1944 bis 1952 in Westberlin vollständig. Die Impflinge der Jahre 1950 und 1951 wurden besonders bezüglich ihrer Erkrankung während der Epidemie von 1950 bis 1952 beobachtet. Wie üblich wurde die Impfung zweimal im Abstand von 4 Wochen mit unterschiedlicher Dosierung für Kleinkinder und Schulkinder durchgeführt.

Auf den unterschiedlichen Verlauf der Erkrankung bei Geimpften und Ungeimpften einzugehen, lag nicht in unserer Absicht, da bei dem z. Z. allgemein milden Verlauf kaum Hinweise auf derartige Impferfolge zu erwarten sind. Bei einer kleinen Zahl von Kindern konnten beispielsweise *Küster* u. *Haase* (36) in Düsseldorf ein wenig gemildertes Initialstadium — 5 Tage — mit geringerem Fieberanstieg bei Kindern von 3 bis 14 Jahren nachweisen. Wurde in den nachfolgenden Jahren an der gleichen Klinik das Initialstadium von *Hansen* und Mitarb. (23) auf 7,5 Tage ausgedehnt, so zeigte der Fieberverlauf bei beiden Gruppen nach Ausschaltung von Frühkomplikationen keinen Unterschied. Bakterielle Komplikationen in diesen Vergleich zwischen Geimpften und Ungeimpften einbeziehen zu wollen, kann u. E.

der üblichen Dreifachimpfung verdient neben Diphtherie- und Keuchhustenimpfstoff der gut verträgliche und wirksame Tetanusimpfstoff den Vorzug vor der Scharlach impfstoffkomponente

Schrifttum

1 Anders W und E Meier Zbl Bakt Orig 168 61 (1957)
2 Ando K J Immunol 17 361 (19_9) 20 1 (1931)
Ando K und B Kutagi J Immunol 19 107 (1930)
Ando K und K Kurandu J Immunol 19 99 (1930)
Ando K und Nishimora J Immunol 18 257 (1930)
3 Barron E S G G F Dick und C M Lyman J Biol Chem 137 _67 (1941)
4 v Behring H Med Klin 48 343 (1953)
5 v Bokav J Dtsch med Wschr 52, 1250 (19 6)
6 v Bormann F Erg inn Med 50 243 (1936) Zschr Kinderhk 48 313 (19_9)
7 Breitbach A Dtsch med Wschr 74 1025 (1949)
8 Brenner W Zschr Kinderhk 60 243 (1939)
9 Christ P Arb Paul Ehrlich Inst Frankfurt a M 51 124 (1954)
10 Clauberg K W Münch med Wschr 89 843 (1942)
Clauberg K W und G Tarnowski Dtsch Ärzteblatt 1944 226
11 David E Öff Gesd dienst 7 241 (1955)
12 Dick G F und G H Dick J Amer med Ass 77 782 (1921) 82 _65 (1925) 83 84 (1924) 84 1477 (19_5) 103 1362 (1934) Scarlet fever The Yearbook publishers Chicago Illinois 1938
13 Dochez A R und W P Bliss J Amer med Ass 74 1600 (1920)
Dochez A R und L Sherman J Amer med Ass 82 542 (19_4)
14 Farago F Dtsch med Wschr 67 837 (1941) Zschr Immunitforsch 89 122 (1936) 9 2?0 (1938)
15 Fraser F H Bull Off internat hyg publ 26 1958 (1934) Trans Roy Soc Canada V Biol Sci III 28 81 (1934)
16 Friedemann U und H Deicher Dtsch med Wschr 51 1893 (19_5)
17 *Gabritschewsky G Russki Wratsch 1905 Nr 30 Centralbl f Bakt I (Orig) 41 719* 844 (1906)
18 Gerfeldt E Med Welt 9 272 (1951)
19 Glanzmann E Scharlach Hdbch Inn Med IV Auflage Springer Berlin Göttingen Heidelberg 195_
20 Graser E Zschr Hyg 128 393 (1948)
21 Green C A J Hyg 35 93 (1935)
22 Griffith, F J Hyg 25 385 19_6) 26 363 (19_7) 27 113 (1928) 34 542 (1934)
23 Hansen F P Heintzen und E Heseler Mschr Kinderhk 101 _05 (1953)
24 Heck W Mschr Kinderhk 90 408 (1942)
25 Heesen W und B Rückert Münch med Wschr 82 1838 (1935)
26 Hoffmann R Öff Gesd dienst 10 134 (1944)
27 Hoobler F Arch Pediatr 44 513 (19_7)
28 Hooker S B und E M Follensby J Immunol 15 601 (1928)
29 Joppich G Öff Gesd dienst 13 1 (1952) Kinderärztl Praxis 21 399 (19?3)
30 Kaiser P Öff Gesd dienst 10 101 (1944)
31 Kirkbride M B und M W Wheeler Proc Soc Exp Biol Med 22 85 (19_4)
32 Kleinschmidt H Scharlach in Die ansteckenden Krankheiten Hrsg Gundel Georg Thieme Verlag Stuttgart 1950
33 Koerber W L und W E Bunney J Immunol 40 459 (1941)
34 Kreici L E A H Stock E B Sanigar und E D Kraemer J Biol Chem 142 785 (1942)
35 Kundratitz K Zschr Kinderhk 40 573 (19_5)
36 Küster F und M Haase Zschr Kinderhk 67 173 (1949)

Indikation und Gegenindikation

Bei den zur Zeit milde verlaufenden Scharlacherkrankungen kann selbst nach den eigenen guten Erfahrungen eine *generelle Scharlachimpfung* von Sauglingen Kleinkindern und Schulkindern *nicht vorgeschlagen* werden Zu Epidemiezeiten fur Kinderheime Umsiedler und Fluchtlingslager scheint die spezifische Scharlachprophylaxe brauchbar zu sein Bei Bestehen einer floriden Tuberkulose sollte von der Scharlachimpfung abgesehen werden (s Kap Diphtherie und Mehrfachschutzimpfung) In Gebieten in denen die Poliomyelitis endemisch auftritt ist wahrend der Monate Juni bis November auch eine Scharlachimpfung zu vermeiden Die Auswahl der Kinder zur Impfung erfolgt nach den gleichen Gesichtspunkten wie zur Diphtherieschutzimpfung

Passive Immunisierung

Antitoxische Sera wurden vom Ehepaar *Dick* (12) bereits dadurch gewonnen daß sie Pferden subkutan eine Toxinlosung injizierten um ein Serum mit zuverlassigem Antitoxingehalt zu gewinnen Eine andere Moglichkeit besteht darin (13) daß zunachst Agar den Pferden subkutan injiziert wird und dann erst Scharlach Streptokokken in die erstarrte Agarmasse gegeben werden

Wahrend die Therapie mit Scharlachserum auch heute noch bei bosartigen hypertoxischen Scharlachfallen indiziert ist hat sich die Prophylaxe mit Scharlachserum nicht bewahrt

Zusammenfassung

Auf Grund vorliegender Ergebnisse ist bereits beim Impfstoff zu betonen daß keine einheitliche Meinung uber seine Eignung zur aktiven Schutzimpfung besteht Solange nicht die Sonderstellung des Scharlachtoxins endgultig geklart wird ist eine verbindliche Aussage zu diesem Grundproblem unmoglich Der Wert einzeitiger Impfungen ist zweifelhaft Impfstoffe die reines Toxin nach der Vorschrift von *Dick* (12) enthalten kommen fur europaische Verhaltnisse nicht in Frage da eine Basisimmunisierung die uber 3 Injektionen hinausgeht erfahrungsgemaß undurchfuhrbar ist Mit Adsorbatimpfstoffen muß mindestens zweimal im Abstand von 4 Wochen eine Injektion von 1 0 ccm bzw 0 5 ccm erfolgen um einen relativen Impfschutz fur 2 Jahre zu erzielen Eine bessere Wirkung ist nach dreimaliger Impfung zu erwarten Scharlach Ketteninfektionen in Kinderheimen Umsiedler und Fluchtlingslagern konnen mit Adsorbatimpfstoff wirksam bekampft werden (41 51 61) Gegebenenfalls ist zweimalige subkutane Injektion von je 1 ccm im Abstand von 8 Tagen erfolgreich *Zu Epidemiezeiten hat auch eine Scharlachschutzimpfung prophylaktischen Wert Eine generelle Anwendung kann bei den zur Zeit milde verlaufenden Erkrankungen und der anhaltend guten Wirksamkeit von Penicillin nicht empfohlen werden Bei*

DIE TUBERKULOSESCHUTZIMPFUNG

von H. Spiess

Folgender *Leitgedanke* liegt den verschiedenartigen Impfversuchen gegen die Tuberkulose zugrunde: Dem Impfling soll eine gefahrlose Auseinandersetzung mit dem Tuberkelbakterium oder seinen „immunogenen" Bestandteilen ermöglicht werden, um ihm einen die mehr oder weniger starke natürliche Resistenz ergänzenden Schutz gegen die virulente Infektion zu vermitteln. — Schon aus der Aufgabe erkennt man die *Problematik*: Die Frage nach der Notwendigkeit, Bedeutung, Ursache und Erkennung des Impfschutzes, die Wahl eines lebenden oder toten Impfstoffes wie die Frage nach der Unschädlichkeit und Wirkung der Impfung.

Die derzeitige Tuberkulosesituation

Im letzten Jahrzehnt hat sich die Tuberkulosesituation — insbesondere durch die Therapieerfolge bedingt — so verändert, daß zunächst die *Frage nach der Notwendigkeit einer Tuberkuloseschutzimpfung* geprüft werden muß.

Die *Tuberkulosesterblichkeit* ist nach den Angaben im Tuberkulose-Jahrbuch 1953/54 (1) etwa auf ein Zehntel der Sterbefälle an Tuberkulose um die Jahrhundertwende abgesunken (Tab. 1). Sie betrug 1953 in Deutschland 2,2 auf 10000 Einwohner und liegt damit wohl niedriger als in Frankreich, Österreich, Finnland, Portugal oder Japan, jedoch höher als z. B. in Schweden, Canada, Dänemark, Holland und den USA.

Tabelle 1. *Sterblichkeit der Männer und Frauen an Tuberkulose* (auf 10000 Einwohner in Deutschland [1])

Jahr	1900	1910	1925	1932	1948	1950	1953
Männer	[illegible]3,1	15,9	11,1	8,2	8,65	5,17	3,00
Frauen	19,2	14,7	10,6	7,[illegible]	5,0	2,87	1,42

2,1% der gesamten Todesfälle in Deutschland waren 1953 noch durch Tuberkulose verursacht. In außereuropäischen Ländern ist die Tuberkulosesterblichkeit noch wesentlich höher. Daß in Tunis und Algier z. B. der Anteil der Tuberkulosesterblichkeit an der Gesamtsterblichkeit 4- bis 5fach höher liegt als in Deutschland oder Frankreich (80) und in Indien jährlich noch 500000 Menschen an Tuberkulose sterben (10, 81), mag die besondere Situation in diesen Ländern kennzeichnen.

Die Zahl der Tuberkulosekranken (Morbidität) hat allgemein, so auch in Deutschland, in den letzten Jahren weiter *abgenommen*, auffällig *gering aber der Bestand von Personen mit aktiver Tuberkulose* (Tab. 2). 1950 lebten in der Bundesrepublik und Berlin noch 498173 aktiv Tuberkulosekranke, 1955 waren es noch 442066 (1, 2).

Tabelle 2. *Bestand an Personen mit aktiver Tuberkulose* (auf 10000 Einwohner im Bundesgebiet [1])

Jahr	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954
auf 10000 Einwohner	106,9	111,7	104,0	100,9	97,5	95,7	91,2

37 Lancefield R und R Hare J Exper Med 61 335 (1935)
38 Langowoy N Zbl Bakt Orig 42 362 (1906)
39 Linneweh F Med Klin 48 193 (1953)
40 Löffler F Mitt ksl Gesd amt II 421 (1884)
41 Lootze M Mschr Kinderhk 99 430 (1951)
42 Lorenz E Disk Bem Öff Gesd dienst 13 17 (1951)
43 Mai H und H Reploh Gesd fürs 3 6 (1953)
44 Markuson W D Der heutige Stand der Frage über Verwendung des Streptokokken vakzins gegen Scharlach Moskau 1908
45 O Meara R A Q Brit J Exp Path 15 295 (1934)
46 Murphy G Arch Pediatr 44 727 (1927)
47 Nobel E und H Orel Zschr Kinderhk 40 102 (1925) 41 294 (1926)
Nobel E und F Schönbauer Zschr Kindhk 42 248 (1926)
48 Oster H Öff Gesd dienst 4 121 (1953)
49 Park W H und K Spiegel J Immunol 10 829 (1925)
50 Prigge R zit in Behringwerk Mitt 23 82 (1950)
51 Pumptow K Dissertation Berlin 1943
52 Reploh H und M Handloser Medizinische 1952 1620
53 Rhoads P S Amer J Dis Child 77 244 (1949)
54 Schäfer K H Öff Gesd dienst 13 6 (1951)
55 Schmidt H Behringwerk Mitt 23 78 (1950)
56 Schmidt S A Hansen und K A Poulsen Compt rend Soc biol Paris 106 319 (1931)
57 Scholten K Zschr klin Med 143 640 (1944)
58 Stock A H J Immunol 36 489 (1939)
59 Trüb P Veröff Akad Staatsmed 1956 7
60 Vocke H Dtsch med Wschr 67 1229 (1941)
61 Wiesener H Dtsch med Wschr 79 1320 (1954)
62 Zlatogoroff S J Zbl Bakt Orig 42 77 156 (1906)

von den 14- bis 15jährigen in den USA z. B. nur 3—5% (6) und von den 17- bis 21jährigen Rekruten nur 9% tuberkulinpositiv (7).

Die derzeitige Tuberkulosesituation in Deutschland wie in den meisten anderen europäischen und außereuropäischen Ländern *fordert daher noch den Einsatz aller für die Tuberkulosebekämpfung verfügbaren Maßnahmen*. Neben der *Expositionsprophylaxe*, die der Verhütung der Infektion dient, ist auch die *Dispositionsprophylaxe*, deren Aufgabe die Förderung und Vermittlung günstiger Abwehrbedingungen des Menschen gegen die Erkrankung ist, notwendig. Hierzu gehört die Tuberkuloseschutzimpfung.

In manchen Ländern mit weitaus geringerer Durchseuchung und niederer Tuberkulosemorbidität hat man auf die Durchführung der Tuberkuloseschutzimpfung verzichtet oder glaubt — wie neuerdings *Wallgren* in Schweden — die BCG-Impfung einschränken zu können (8).

Allerdings wird von *Wallgren* auch für Schweden noch die Tuberkuloseschutzimpfung der exponierten und kasernierten Personen empfohlen. *Tornell* (9) tritt dagegen für die Aufrechterhaltung der Massenimpfungen in Schweden ein, da in einer Industriestadt z. B. bei Röntgenreihenuntersuchungen 15- bis 34jähriger Männer bei Ungeimpften 5mal mehr intrathorakale Lungentuberkulosen als bei Geimpften gefunden wurden. Er empfiehlt, Massenimpfungen bei Neugeborenen, Schulkindern und bei den 20jährigen (zum Schutze gegen die späte Erstinfektion) durchzuführen.

In letzter Zeit ist wiederholt und tierexperimentell begründet die *INH-Prophylaxe* anstelle der Tuberkuloseschutzimpfung empfohlen worden. Für die wirksame Anwendung einer Chemoprophylaxe müssen jedoch zwei Voraussetzungen erfüllt sein:

1. ihre Unschädlichkeit bei langdauernder Anwendung,
2. ihre organisatorische Durchführbarkeit über Jahre.

So faszinierend die Idee ist, auf diese Weise die Tuberkulose zu bekämpfen, erscheint uns doch aus medizinischen und organisatorischen Gründen eine *allgemeine* ganze Bevölkerungsgruppen erfassende Chemoprophylaxe gegen die Tuberkulose bislang nicht durchführbar. Dagegen ist der Einsatz der Chemoprophylaxe bei einer gut kontrollierbaren, nur temporär tuberkulosegefährdeten Bevölkerungsgruppe (z. B. Jugendliche während ihrer Militärdienstpflicht) denkbar und bei frisch infizierten, jedoch nicht erkrankten Personen empfehlenswert (s. auch S. 118).

Unter den augenblicklichen Verhältnissen sollte aber auf die allgemein anwendbare und leicht durchzuführende Tuberkuloseprophylaxe durch Schutzimpfung noch nicht verzichtet werden.

Erste Impfversuche

Die ersten gelungenen Versuche einer Tuberkuloseschutzimpfung sind bereits 1856 von *Cavagnis* (10) durchgeführt worden. Wenig später gelang *Robert Koch* (11) während seiner Tuberkulinarbeiten der Nachweis einer guten Schutzwirkung gegen wiederholte virulente Superinfektionen, wenn Meerschweinchen mit 2—3 mg zerriebenen Tuberkelbakterien vorbehandelt wurden. *Koch* und v. *Behring* entwickelten Impfstoffe, die als „*Tauruman*" und „*Bovovaccin*" gegen die Rindertuberkulose versucht wurden (12). Trotz nachgewiesener Schutzwirkung mußten die Impfungen aber untersagt werden, da nicht nur in den Impfstoffen, sondern auch in der Milch und im Fleisch der geimpften Tiere für den Menschen pathogene Tuberkelbakterien gefunden wurden (13). Dasselbe Schicksal erlitten das „*Vitaltuberkulin*" von *Selter* (14) und das „*Antiphymatol*" von *Klimmer* (15), um weitere Beispiele zu nennen.

Die Altersverteilung des aktiv tuberkulosen Personenkreises veranschaulicht Abb 1 Der Anteil der Kinder ist relativ gering der Kurvengipfel liegt um das 10 Lebensjahr und ein *steiler Anstieg erfolgt im jungen Erwachsenenalter Die Tuberkulose des Kleinkindes ist durch* ihre hohe Letalitat, die durch Miliartuberkulose und dieses Alter bevorzugende Meningitis tuberculosa bedingt ist besonders gekennzeichnet (siehe Tabelle 3)

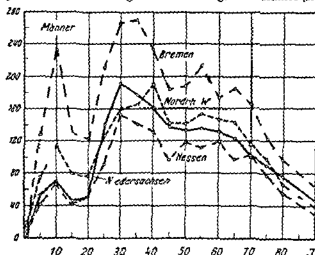


Abb 1 Bestand an Personen mit aktiver Tuberkulose (Ia bis Id Falle) am 31 12 1953 (auf 10000 E bei Mannern) in Niedersachsen Bremen Nordrhein Westfalen und Hessen (Aus Tuberkulose Jahrbuch 1953/54)

Entgegen dem Absinken der Tuberkulosemorbiditat ist die *Zahl der ansteckungsfahigen Tuberkulosen* mit Baktenennachweis in der Bundesrepublik *leicht angestiegen* (von 89575 im Jahre 1950 auf 97753 im Jahre 1954 [165]) Das ist hinsichtlich unserer Fragestellung ob die heutige Tuberkulose*situation noch eine Schutz*impfung erfordert beachtenswert! Wenn man dazu hort daß in der Bundesrepublik insgesamt 68894 Tuberkulose Anstaltsbetten zur Verfugung stehen (3) *so muß ein Großteil aller ansteckungsfahigen Tuberkulosen außerhalb von Anstalten leben!*

Die Tuberkulosegefahrdung ist also hierzulande gegenuber Schweden oder den USA z B relativ hoch Zu den bekannten (und meistens isolierten) ansteckungsfahigen Tuberkulosen kommt die auch heute noch *große Zahl unbekannter Infektionsquellen* Von unseren Tuberkulosepatienten aus den Jahren 1948—1952 waren uber 40% aus unbekannter Quelle infiziert worden anderenorts sogar noch mehr (4)

Tabelle 3 *Kinder Tuberkulose in Nordrhein Westfalen* Gesamtzahlen 1952—1955 (76)

Lebensalter	Tuberkulose insgesamt		Meningitis und Miliartbk		An Meningitis oder Miliartbk. gestorben %	Ant d Todesfalle dch Meningitis u Miliartbk a d Tuberkulosesterblichkeit
	Erkrankungen	Todesfalle	Erkankungen	Todesfalle		
—1	834	91	153	64	42%	70%
—5	10 104	2?7	458	215	47%	78%
—15	17 166	134	359	85	24%	63%

Der *Grad der Durchseuchung* einer Bevolkerung laßt sich bekanntlich aus der *Hohe der Tuberkulinkonversion ablesen* Von Untersuchungen aus Nordrhein Westfalen (5) ist bekannt daß 22 8% der Schulanfanger und 42 2% der 14 bis 15jahrigen Schulabgänger tuberkulinpositiv reagieren also bereits virulent infiziert sind etwa 2 7% eines Jahrganges werden demnach jahrlich zusatzlich tuberkulinpositiv Dagegen reagieren

10—14 Jahre nach der Petragnani-Impfung sollen sowohl Tuberkulinallergie als auch Tuberkuloseschutz noch erkennbar gewesen sein. Ähnliche Resultate sind — ebenfalls in Italien — nach der Impfung mit abgetötetem *Maragliano*-Impfstoff festgestellt (25) andererseits aber nicht bestätigt worden (77)

Impfung mit lebenden Tuberkelbakterien

Tierexperimentell ist dargelegt worden, daß *mit lebenden, sich vermehrenden Tuberkelbakterien ein länger anhaltender Superinfektionsschutz zu erzielen* ist als mit abgetöteten Erregern. So ist es nicht verwunderlich, daß die meisten Versuche darauf abzielten, für den Menschen apathogene Tuberkelbakterien zu finden oder kulturell durch Tierpassagen vitale, aber apathogene Bakterien zu züchten.

Schon frühzeitig wurden *Geflügel* (Mycobacterium avium) und verschiedene *Kaltbluter-Tuberkelbakterien* zu Impfversuchen verwendet, aber bei kritischer Nachprüfung für unbrauchbar erklärt (27—30).

Die Voleimpfung

Dagegen ist das als *Vole-Bazillus* bezeichnete Mycobacterium seit Jahren zur Tuberkuloseschutzimpfung verwendet worden.

1937 entdeckte *Wells* (31) Tuberkelbakterien bei der Wühlmaus (engl. vole), die sich auf *Dorset*-Nährboden züchten ließen. Nur sehr hohe Dosen wirken für Meerschweinchen und Kaninchen pathogen und erzeugen nach subkutaner Injektion einen typischen tuberkulösen Primärkomplex. Bei intrakutaner Verimpfung von 0,1 mg Vole-Bakterien beim Kaninchen sahen wir meistens Abszedierung und Ulzeration der Impfstelle auftreten (12), so wie sie nunmehr nach der Vole-Impfung beim Menschen beobachtet wurden (32, 33).

Tierversuche hatten eine *Schutzwirkung der Vole-Impfung* gegen virulente Superinfektionen gezeigt (34—39), so daß *Impfungen beim Menschen* gewagt wurden.

In einem *Großversuch an 14—15jährigen Schülern* in London, Birmingham und Manchester (41) wurden im Vergleich zu 13300 tuberkulinnegativen Kontrollkindern, 14100 BCG-geimpften (Dän. Impfstoff) und 22600 tuberkulinpositiven und nicht geimpften Kontrollen 6700 Schüler mit dem Vole-Bazillus geimpft. 99,6 % der BCG-Gruppe wurden tuberkulinpositiv, 94,4 % in der Vole-Gruppe.

Die *Nachkontrollen* erfolgten 4, 12 und 14 Monate post vaccinationem. Auffällig und ungünstig imponierte die Angabe von 22 Lupus-Fällen an der Stelle der Vole-Injektion. Der vermittelte *Impfschutz* geht aus folgenden Zahlen hervor: Von den 13300 nicht geimpften tuberkulinnegativen Kontrollen erkrankten während 2½ Jahren 64 Versuchspersonen an Tuberkulose (= 1,94‰), von den 14100 BCG-Impflingen 13 (= 0,37‰), von den tuberkulinpositiven Kontrollen 69 (= 1,75‰) und von den 6400 Vole-Impflingen 7 (= 0,44‰).

Damit scheint die *Schutzwirkung der Vole-Impfung dem BCG-Schutz ähnlich* zu sein. Gegen die Impfung mit Vole-Bakterien sprechen die starken Hautreaktionen. Sie scheinen nach Multipunktur geringer zu sein als nach Intrakutanimpfung (33). Durch Passagen über synthetische Nährböden soll es gelungen sein, die Vole-Bakterien so zu verändern, daß Zahl und Größe der Hautreaktionen wesentlich geringer sind (40).

In Prag wurden 1950—1954 32772 Vole-Impfungen, davon 20760 bei Neugeborenen, mit geringe Komplikationsfolge durchgeführt. Immerhin ist derzeit *kein Grund gegeben, von der* im nächsten Abschnitt zu besprechenden *BCG-Impfung abzugehen*.

Wir halten auch einen Ersatz durch den neuerdings (78, 79) als Impfbakterium empfohlenen H 37 Ra nicht für empfehlenswert.

Die ersten Erfahrungen veranlaßten eine große Anzahl von Autoren ein eigenes Impfverfahren gegen die Tuberkulose zu entwickeln Die Erprobung erfolgte in der Regel zunachst im *Tierversuch* Im Prinzip kommen 2 *Impfverfahren* in Frage 1 mit *abgetoteten* Bakterien bzw deren antigenen Bestandteilen 2 mit *lebenden* fur den Menschen apathogenen Erregern

Impfung mit abgetoteten Tuberkelbakterien und Teilantigenen

Zur Abtotung oder Abschwachung wurden die Bakterien physikalischen chemischen und biologischen Einwirkungen unterworfen Die Tuberkelbakterien wurden erhitzt bestrahlt entfettet im Vakuum bei niederer Temperatur gehalten Milchsaure Lauge Fermenten Harnstoff Farbstoffen und anderen bakterientotenden Mitteln ausgesetzt, um ihre pathogene Wirkung zu beseitigen die allergene und immunogene dabei zu erhalten Neuerdings sind solche Versuche (Abtotung durch Phenol und Aufbereitung der Bakterien H 37 Ra und BCG) erneut durch *Weiss* mit *Dubos* und *Wells* (20 21) mit Erfolg bei Mausen durchgefuhrt worden

In diesem Zusammenhang sollen noch die alten Versuche von *Much* (16 17) mit „Partial antigenen" erwahnt werden Er hatte dazu Tuberkelbakterien verschieden praparıert z B mit Lezithin und Milchsaure Im Tierversuch konnte er einen Tuberkuloseschutz damit erzeugen. Die Schlußfolgerung daß eine große Anzahl sogenannter *Partialantigene* zur Schutz bildung notwendig sind war wohl das Bemerkenswerte an den Versuchen

F B Seibert verglich die Schutzwirkung durch BCG mit der durch Tuberkelbakterienproteine und *polysaccharide gegen virulente Infektionen Wahrend ein Superinfektionsschutz* nach BCG Impfung eintrat war durch die einzelnen Tuberkelbakterienbestandteile keine Schutzwirkung zu erzeugen (150)

Zu nennen ist weiterhin der *A O Impfstoff* der in Japan nach gegluckten Tierversuchen bei 1¼ Millionen Menschen verimpft wurde (18 19) jetzt aber durch die BCG Impfung abgelost ist

Der A O Impfstoff bestand aus entwachsten Tuberkelbakterien die nach zweijahriger Unterkuhlung abgetotet waren

Zu erwahnen ist fernerhin die Impfung mit *Anatubercolina integrale Petragnani* und mit der von *Salvioli* (22) weiterentwickelten Form der *Vaccino diffondente anti tubercolare* denn diese Impfstoffe sind in großerem Umfange beim Menschen angewendet und neuerdings in Italien empfohlen worden (22 23)

Der Petragnani Impfstoff (Anatubercolina integrale) enthalt mit Formol bei 26° abgetotete Tuberkelbakterien Der lyophilisierte Salvioli Impfstoff (Vaccino diffondente) ist aus drei Teilen humanen und *einem Teil bovinen Tuberkelbakterien zusammengesetzt. Die Bakterien totung erfolgt bei 100—102° (10 Min) zur besseren Diffusion des Impfstoffs ist Hyaluronidase* zugesetzt

Beide Impfstoffe sind im Tierversuch wie beim Menschen gepruft worden angeblich mit guter ja teils besserer Wirkung als durch lebende Bakterien (BCG)

Bekannt ist schon aus alten Versuchen daß durch Verimpfung von abgetoteten Tuberkel bakterien eine *Tuberkulinempfindlichkeit* des Impflings erzeugt wird Das ist auch — wenn gleich etwas spater als durch virulente Erreger — bei den von *Petragnani* und *Salvioli* inaugurierten Impfmethoden der Fall Durch altere und neuere Tierexperimente ist erwiesen daß auch mit abgetoteten Bakterien ein *begrenzter Schutz* gegen eine Infektion mit virulenten pathogenen Tuberkelbakterien *zu erzielen ist (Lit s Spiess [12])*

Fraglich bleibt bislang allerdings die *Dauer von Impfallergie und schutz nach der Impfung mit abgetoteten Bakterien*

10—14 Jahre nach der Petragnani Impfung sollen sowohl Tuberkulinallergie als auch Tuberkuloseschutz noch erkennbar gewesen sein Ähnliche Resultate sind — ebenfalls in Italien — nach der Impfung mit abgetötetem *Maragliano* Impfstoff festgestellt (25) andererseits aber nicht bestätigt worden (77)

Impfung mit lebenden Tuberkelbakterien

Tierexperimentell ist dargelegt worden daß *mit lebenden sich vermehrenden Tuberkelbakterien ein langer anhaltender Superinfektionsschutz zu erzielen* ist als mit abgetöteten Erregern So ist es nicht verwunderlich daß die meisten Versuche darauf abzielten für den Menschen apathogene Tuberkelbakterien zu finden oder kulturell durch Tierpassagen vitale aber apathogene Bakterien zu züchten

Schon frühzeitig wurden *Geflügel* (Mycobacterium avium) und verschiedene *Kaltblüter Tuberkelbakterien* zu Impfversuchen verwendet aber bei kritischer Nachprüfung für unbrauchbar erklärt (27—30)

Die Voleimpfung

Dagegen ist das als *Vole Bazillus* bezeichnete Mycobacterium seit Jahren zur Tuberkuloseschutzimpfung verwendet worden

1937 entdeckte *Wells* (31) Tuberkelbakterien bei der Wühlmaus (engl vole) die sich auf *Dorset* Nährboden züchten ließen Nur sehr hohe Dosen wirken für Meerschweinchen und Kaninchen pathogen und erzeugen nach subkutaner Injektion einen typischen tuberkulösen Primärkomplex Bei intrakutaner Verimpfung von 0 1 mg Vole Bakterien beim Kaninchen sahen wir meistens Abszedierung und Ulzeration der Impfstelle auftreten (12) so wie sie nunmehr nach der Vole Impfung beim Menschen beobachtet wurden (32 33)

Tierversuche hatten eine *Schutzwirkung der Vole Impfung* gegen virulente Superinfektionen gezeigt (34—39) so daß *Impfungen beim Menschen* gewagt wurden

In einem *Großversuch an 14—15jährigen Schülern* in London, Birmingham und Manchester (41) wurden im Vergleich zu 13300 tuberkulinnegativen Kontrollkindern 14100 BCG geimpften (Dan Impfstoff) und 22600 tuberkulinpositiven und nicht geimpften Kontrollen 6700 Schüler mit dem Vole Bazillus geimpft 99 6 % der BCG Gruppe wurden tuberkulinpositiv 94 4% in der Vole Gruppe

Die *Nachkontrollen* erfolgten 4 12 und 14 Monate post vaccinationem Auffällig und ungünstig imponierte die Angabe von 22 Lupus Fällen an der Stelle der Vole Injektion Der vermittelte *Impfschutz* geht aus folgenden Zahlen hervor Von den 13300 nicht geimpften tuberkulinnegativen Kontrollen erkrankten während 2½ Jahren 64 Versuchspersonen an Tuberkulose (= 1 94‰) von den 14100 BCG Impflingen 13 (= 0 37‰) von den tuberkulinpositiven Kontrollen 69 (= 1 75‰) und von den 6400 Vole Impflingen 7 (= 0 44 ‰)

Damit scheint die *Schutzwirkung der Vole Impfung dem BCG Schutz ähnlich* zu sein *Gegen die Impfung mit Vole Bakterien sprechen die starken Hautreaktionen* Sie scheinen nach Multipunktur geringer zu sein als nach Intrakutanimpfung (33) Durch Passagen über synthetische Nährböden soll es gelungen sein die Vole Bakterien so zu verändern daß Zahl und Größe der Hautreaktionen wesentlich geringer sind (40)

In Prag wurden 1950—1954 32774 Vole-Impfungen davon 20460 bei Neugeborenen mit geringer Komplikationsfolge durchgeführt Immerhin ist derzeit *kein Grund gegeben von der* im nächsten Abschnitt zu besprechenden *BCG Impfung abzugehen*

Wir halten auch einen Ersatz durch den neuerdings (78 79) als Impfbakterium empfohlenen H 37 Ra nicht für empfehlenswert

Die BCG-Impfung

Der *Bacillus bilié Calmette Guérin* (nach den Anfangsbuchstaben *BCG*) hat von den durch Nährbodenpassagen apathogen gewordenen Tuberkelbakterien die größte Bedeutung als Impfkeim erlangt

Die beiden französischen Forscher *Calmette* und *Guérin* hatten bereits eine Reihe von Impfversuchen mit Tuberkelbakterien gemacht als sie bemerkten daß ein ehemals virulenter und für Rinder pathogener boviner Tuberkelbakterienstamm durch Verimpfung auf Gallekartoffel seine Virulenz zunehmend einbüßte Bei 14tägiger Überimpfung war nach 198 Passagen (1919) die Pathogenität für Rind Pferd Kaninchen und Meerschweinchen verschwunden Nach 230 Passagen zeigte sich der BCG nach Überimpfung auf Glyzerinkartoffel in seinen Eigenschaften konstant so daß er von *Calmette* als virus fixe bezeichnet wurde (42 12)

Die Bezeichnung „virus fixe" kann nur hinsichtlich der Virulenzverminderung des BCG zutreffen Daß die veränderten biologischen Eigenschaften auch in der chemischen Zusammensetzung des BCG zum Ausdruck kommen hat *Berthelot* (94) bezüglich der Schmelzpunkterniedrigung der Fette Lipoide und Wachssubstanzen des BCG gegenüber bovinen Tuberkelbakterien und *Chargaff* (95 96) hinsichtlich des höheren Lipoid und Wachsgehaltes der BCG gegenüber humanen Tuberkelbakterien dargestellt

Tierversuche

Zunächst sind viele Tierversuche gemacht worden ehe der BCG 1921 für die Tuberkuloseschutzimpfung beim Menschen freigegeben wurde Die Tierversuche waren zur Prüfung der Verträglichkeit also der Apathogenität wie für die Prüfung des erreichbaren Superinfektionsschutzes notwendig Da wir an anderer Stelle ausführlich darüber berichtet haben (12) mag hier eine *zusammenfassende Besprechung der Ergebnisse* genügen

Die experimentellen *Ergebnisse Calmettes* (43) konnten nur teilweise bestätigt werden Da nach verursacht der BCG gutartige tuberkulose Prozesse Eine Ausnahme macht nur der *Goldhamster* Er reagiert auf BCG wie auf abgetötete Tuberkelbakterien so überempfindlich daß der Tod eintreten kann (44) Hier handelt es sich um eine Überempfindlichkeit die auch gegen abgetötete Bakterien besteht und nicht um ein Zeichen veränderter BCG Virulenz (45)

Beachtenswert erschien die Mitteilung daß durch Quarzstaubinhalationen induzierte *Silikose bei Meerschweinchen* deren Resistenz so vermindert daß die Tiere nach BCG-Inokulation an einer teilweise kavernisierten Tuberkulose zugrunde gehen (48) Dagegen sprachen alte Untersuchungen von *Lange* u *Clauberg* (49) Die erneute Prüfung der Fragestellung durch *Schröder* u *Strietzel* (50) zeigte daß silikotische Granulome — ähnlich den tuberkulösen — und Gewebeeinschmelzungen durch Quarzstaub allein auch ohne BCG zu erzeugen sind Immerhin mahnen die Versuchsergebnisse zu Vorsicht und Zurückhaltung bei der Impfung silikosekranker bzw gefährdeter Personen

Man hat selbstverständlich die Tiere verschiedenen *Schädigungen* wie Infektionen (Diphtherie Streptokokken usw) Mangelkost Bestrahlung operativen Eingriffen Tuberkulin und Cortison Injektionen ausgesetzt, um unter ungünstigen Bedingungen die Apathogenität des BCG zu prüfen. Die *BCG Tuberkulose blieb* gutartig wenn auch durch *Tuberkulininjektionen* eine Förderung der Entwicklung und Ausbreitung der BCG Herde erzeugt werden konnte (58) Nur *Much* (51) fand eine Virulenzsteigerung des BCG durch Milchsäurebehandlung die wohl von *Kraus* (52) nicht von de *Sanctis Monaldi* (53) bestätigt wurde

Die Einwirkung von ACTH oder Cortison veränderte im Tierversuch weder die feingewebliche Impfreaktion noch das Verhalten der BCG oder Vole-Bakterien im Organismus

Auch durch *Züchtungsversuche und Tierpassagen* ist die Möglichkeit einer *Virulenzsteigerung geprüft* worden. Alarmierend erschien die Mitteilung von *Petroff* über die *Dissoziation von BCG-Kulturen* in R und S Typen Die beiden Typen unterschieden sich nicht nur im Wachstum sondern auch in ihrer Virulenz (54) Der virulente S Typ war nur spärlich im BCG vorhanden. Die Autoren ließen jedoch durchblicken daß er sich unter geeigneten Bedingungen vermehren und eine Tuberkulose verursachen konnte *Lange* (55) und *Neufeld* (56) fanden jedoch in der von *Petroff* untersuchten Kultur *humane* Tuberkelbakterien Auch späterhin hat man die BCG in verschiedene Typen dissoziiert aber keine Virulenzsteigerung eines Typs nachgewiesen

Durch *Tierpassagen* wurde wiederholt, teilweise allerdings in wenig überzeugender Versuchsanordnung mit großen BCG Dosen progrediente Tuberkulose erzeugt (57 u 59) Während die vielen Versuche in denen keine Virulenzsteigerung des BCG durch Tierpassagen gesehen wurde nicht im einzelnen besprochen werden sollen muß doch die Beobachtung von *Beller* (60) erwähnt werden *daß in der zweiten Tierpassage 18 von 122 und in der dritten* Passage 15 von 19 Meerschweinchen die früher zu Maul und Klauenseucheexperimenten gedient hatten an Tuberkulose verstarben. *Beller* sprach von der Wiedererlangung der ursprünglichen Virulenz des BCG *Birghaug* versicherte dagegen daß nach seinen Erfahrungen durch Passagen keine Steigerung der BCG-Virulenz zu erzielen sei

Die Schutzwirkung der BCG-Impfung im Tierversuch zeigte sich meistens in einer *Ausbreitungshemmung der superinfizierten pathogenen Bakterien wie auch der tuberkulösen Veränderungen* damit in der Lebensverlängerung Das Prüfergebnis hängt selbstverständlich von der Versuchsanordnung und durchführung ab von der gewählten Tierart deren natürlicher Resistenz von der Impfdosis von Zeitpunkt und Stärke der Superinfektion die in vielen Versuchen nicht im Verhältnis zu der infectio minima beim Menschen stand

Die Abwehrleistung eines Organismus hängt im wesentlichen von der Höhe seiner natürlichen Resistenz ab (s Kap 1) Da diese bei Kaninchen und Meerschweinchen sehr niedrig ist eignen sie sich besonders für die Prüfung des Tuberkuloseimpfschutzes Rinderversuche kommen dagegen den Verhältnissen beim Menschen näher da die natürliche Resistenz der Tiere höher ist.

Zur Bekämpfung der Rindertuberkulose in der Praxis kommt aber die BCG-Impfung nicht in Frage

Das Ergebnis der Tierversuche kann keineswegs auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden. Wie viele andere und auch unsere Tierexperimente zeigten ist mittels BCG-Impfung — auch in der beim Menschen üblichen Dosierung — eine deutliche wenn auch begrenzte Schutzwirkung gegenüber der Superinfektion mit kleinen Mengen virulenter Tuberkelbakterien zu erzielen Der Superinfektionsschutz ist bereits 3—4 Monate nach der Impfung zu demonstrieren und zeigt sich in der Hemmung der lokalen Infektion wie der hämatogenen Ausbreitung der Erkrankung eine Wirkung die uns hinsichtlich der frühen postprimären Tuberkuloseformen beim Menschen (Miliartuberkulose Meningitis) von besonderem Interesse ist (82) Trotz geringer Bakterienmengen ist die tierexperimentelle Superinfektion bei schwacher natürlicher Tuberkuloseresistenz von Meerschweinchen und Kaninchen zu stark so daß sie fast immer zur Erkrankung des Tieres und damit zum späteren Tode führt

Erwähnenswert sind tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse über die veränderte Gewebereaktion auf die virulente Superinfektion nach BCG Impfung *Klose* u *Dontenwill* (153) konnten neben der längeren Überlebenszeit der geimpften Tiere nach der Prüfinfektion eine histologisch durch zirrhotische Gewebsveränderungen *gekennzeichnete Tuberkulose* erzeugen wogegen die primär infizierten Kontrolltiere exsudative Prozesse mit Miliartuberkulose boten.

Der BCG-Impfstoff

Die Herstellung des BCG-Impfstoffes ist seit der Zeit *Calmettes* durch Änderung der Bakterienzüchtung mehrmals variiert worden und wird in den verschiedenen Laboratorien unterschiedlich durchgeführt. Während *Calmette* die bovine Tuberkelbakterienkultur „*Nocard*" auf Gallekartoffeln überimpfte und damit die Virulenzabschwächung bis auf eine ziemlich konstante Restvirulenz des BCG erzielte (42), wird heutzutage die Züchtung auf synthetischen Nährböden mit eingeschalteten Passagen über gallehaltigem Glyzerin-Kartoffel-Nährboden bevorzugt.

Der *BCG-Impfstoff der Behringwerke* wird folgendermaßen aus dem auch in Schweden gebräuchlichen „*Göteborg-Stamm*" gewonnen:

1. 2 Wochen Kartoffel-Rindergalle-Glyzerin-Nährboden
2. 10 Tage Kartoffel-Glyzerin-Wasser-Nährboden
3. 10 Tage Sauton
4. 10 Tage Sauton

Anschließend wird die Bakterienmasse zwischen Filterpapier ausgepreßt und durch Schütteln mit Stahlkugeln eine möglichst feine Bakterienverteilung angestrebt (87).

Die andersartige Züchtung des BCG in mehreren Laboratorien verursacht *Differenzen in den biologischen Eigenschaften* der Impfstoffe. Aus bakteriologischer Prüfung und Tierversuch hat sich bislang kein Anhalt dafür ergeben, daß eine Virulenzsteigerung des BCG zu befürchten ist. *Die vorhandene Cordbildung der BCG* ist nicht als verwertbares *Zeichen der Virulenz* zu deuten, wie aus neueren Untersuchungen zu entnehmen ist (84).

Weitere Unterschiede ergeben sich aus dem *Zeitpunkt der Ernte der BCG* zur Impfstoffbereitung zwischen *10* bis 21 Tagen; jüngere Kulturen enthalten relativ mehr lebende Bakterien als ältere; das Maximum besteht in der 9.—10. Tage alten Kultur. Ferner können durch den Grad der Auspressung der Bakterienmasse, die ja in Feuchtgewicht dosiert wird, Keimzahlenabweichungen bis 20% entstehen (85).

Die Bestimmung der Bakterienmasse *pro ccm* erfolgt entweder durch Einwägung oder photometrisch. Selbstverständlich werden die Herstellungsbedingungen in den einzelnen Laboratorien konstant eingehalten.

Die *Kontrolle des BCG-Impfstoffes* erfolgt durch Keimzählung, Sterilisationsprüfung und Tierversuch, hierzulande zusätzlich durch eine staatliche Prüfung.

Die *Überwachung* des BCG-Impfstoffes erfolgt nach einem Erlaß des Reichsmin. d. Innern vom 15. 1. 1945. Sie wird demgemäß im Paul-Ehrlich-Institut, Frankfurt a. M., in folgender Weise durchgeführt (138):

a) Durch Feststellen der Unschädlichkeit des zur Impfstoffherstellung dienenden BCG-Stammes. Nach 21tägiger Bebrütung wird eine BCG-Aufschwemmung von 20 *mg* ccm hergestellt und je 5 ccm = 100 mg BCG 6 Meerschweinchen *subkutan* injiziert. Nach 8 Wochen darf keine Generalisation der BCG-Infektion erfolgt sein.

b) Durch Feststellen des Superinfektionsschutzes. Dazu werden 20 Meerschweinchen je 100 mg BCG subkutan verabfolgt. Mit 20 Kontrolltieren werden sie der Prüfinfektion mit 1 γ virulenten Tuberkelbakterien (St. Tb. 1) unterworfen.

Aus jeder Impfstoffcharge wird dem Institut eine Probe übersandt, die ½ Jahr aufzubewahren ist.

Seit Einführung dieser Überwachung — so schreibt *Eissner* 1954 — sind *nahezu* 10 Jahre vergangen und die in der Bundesrepublik zur Herstellung von BCG-Impfstoffen verwendeten BCG-Stämme sind völlig unschädlich.

Haltbarkeit und Bakteriengehalt der Impfstoffe

Die Haltbarkeit des frischen BCG-Impfstoffes ist neben der Herstellungsqualität auch von der Aufbewahrung abhängig Am günstigsten hat sich für die Praxis die *Aufbewahrung im Kühlschrank* bei + 4 erwiesen Vom Tage der Herstellung ab gerechnet kann der im Kühlschrank verwahrte frische Impfstoff 14 Tage lang verwendet werden obwohl erst nach 4 Monaten alle vermehrungsfähigen Keime tot oder inaktiv zu sein scheinen (87) *Bei Aufbewahrung in Zimmertemperatur* (20°) büßt eine frisch hergestellte BCG Aufschwemmung innerhalb einer Woche die Hälfte und nach 3 Wochen alle vermehrungsfähigen Bakterien ein (88) Stärker keimtötend wirkt *Sonnenbestrahlung* worauf schon *Robert Koch* hinwies

Wenn eine BCG-Vakzine mit 7 809 000 lebenden BCG/ccm der Sonnenbestrahlung ausgesetzt wurde so waren nach 5 Min durch Koloniezählung nur noch 4 223 000 und nach 30 Min Bestrahlung noch 8000 BCG/ccm nachzuweisen (89)

Die kurze Verwendungsdauer von 14 Tagen und die damit gegebenen ungünstigen Prüfungs und Versandbedingungen für den frischen BCG Impfstoff sind durch *Gefriertrocknung des BCG* behoben worden

Die Entwicklung des Trockenverfahrens zur Konservierung des BCG Impfstoffes ist mit den Namen *Bretey Plot Leshinskaya Rosenthal van Deinse* und *Haas* verbunden um nur einige Namen zu nennen (86 93)

Die Trockenimpfstoffe werden mancherorts verschieden hergestellt. So wird im Pasteur Institut Paris 50%ige Glukoselösung in den Behringwerken wie von *Rosenthal* 15%ige Laktoselösung als Trockenzusatz verwendet In Japan hat sich nach vielfältigen Versuchen neuerdings ein Natriumsalz der Glutaminsäure in 1%iger Lösung als bester Zusatz erwiesen (113) Es sind also auch Unterschiede im biologischen Wert der BCG Trockenimpfstoffe möglich (90)

Wie wir aus unseren eigenen Erfahrungen nach fast 3000 Impfungen mit dem Trockenimpfstoff der Behringwerke sagen können ist er hinsichtlich der Verträglichkeit und Erzeugung von Tuberkulinempfindlichkeit dem Feuchtimpfstoff ebenbürtig (90)

Gegenüber den Vorteilen vor dem frischen BCG Impfstoff ist als eindeutiger *Nachteil* der *Verlust an vermehrungsfähigen Bakterien bei der Gefriertrocknung zu nennen* nach *Kurylowicz* ist mit etwa 30% Verlust zu rechnen Daraus ergeben sich Rückschlüsse für die Dosierung des Trocken BCG die wir mit doppelter Menge des Feuchtimpfstoffs empfehlen

Nach der Aufschwemmung der eingetrockneten Bakterienmasse sollte der bereitete Impfstoff alsbald verbraucht bzw nicht länger als eine Woche im Kühlschrank aufbewahrt werden

Die Trockensubstanz ist bis zu einem Jahr verwendungsfähig Da aber der Gehalt an vermehrungsfähigen BCG im Trockenimpfstoff mit der Zeit der Lagerung allmählich abnimmt (91 92) ist die Verwendbarkeit von den Behringwerken auf 6 Monate nach der Herstellung begrenzt und das Verfallsdatum auf den Impfstofffläschchen vermerkt worden

Der Bakteriengehalt der BCG-Impfstoffe ist je nach Herstellung und Impfverfahren verschieden Der hierzulande gebräuchliche frische Impfstoff der Behringwerke enthält 0 5 mg BCG/ccm (1 5 u 10 ccm Packung) der zur Skarifikation oder Multipunktur verwendete Impfstoff 20 mg BCG/ccm und der Trockenimpfstoff nach vorgeschriebener Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung 1 mg BCG/ccm (davon aber ein Teil inaktiv s o) Zur oralen BCG Impfung sind im Ausland noch konzentriertere Impfstoffabfüllungen im Handel

Die Bemuhungen des Herstellers gehen besonders um die Konstanz der Anzahl vermehrungsfahiger Keime im Impfstoff Sie laßt sich durch Koloniezahlung im Plattenversuch und durch Messen des O_2 Verbrauches der Bakterien definieren (86) Wir haben uns mit *Levy* und *Pasquier* zusatzlich der Bestimmung der C^{14} Aufnahme und der Triphenyltetrazolchlorid reduktion bedient (90) Hierbei konnten wir deutliche Unterschiede zwischen franzosischen danischen schwedischen und brasilianischen BCG Impfkeimen feststellen obwohl sich die verschiedenen Impfstoffe alle bei der BCG Impfung bewahrt haben.

Auch bei derselben Herstellungstechnik im gleichen Laboratorium treten *Unterschiede im Gehalt lebender Bakterienelemente* verschiedener Vakzinen auf die eine Prufung der Keim zahlen jeder Impfstoffcharge erforderlich machen Das ist beim Arbeiten mit lebenden Mikro organismen ja auch gar nicht anders zu erwarten Im Durchschnitt sind in einer 10 Tage alten Sauton Kultur 50 Millionen lebende BCG pro mg Bakterienma se vorhanden (91) Die Zahl der vermehrungsfahigen Elemente betragt im flussigen Impfstoff der Behringwerke etwa 8 × 10⁶/ccm Bei diesen Keimzahlen durften Schwankungen von 50% nicht fur die allergisierende und wahrscheinlich auch nicht fur die immunisierende Wirkung des BCG Impfstoffes von wesentlicher Bedeutung sein

Impfmethoden

Ursprunglich wurde von *Calmette* die *orale Impfung* angewendet und empfohlen (12) Wenn auch manche Untersuchungen gegen die ausreichende Bakterienaufnahme aus dem Darm sprachen (97 98) so ist doch nach den vorliegenden Erfahrungen heute nicht mehr an der moglichen Erzeugung von Tuberkulinempfindlichkeit und Super infektionsschutz durch orale BCG Impfung zu zweifeln Der Unsicherheit durch relativ geringe Bakterienresorption soll durch die Wiederholungsimpfung nach der von *de Assis* inaugurierten Vaccinação concorrente begegnet werden In monatlichen Ab standen werden insgesamt 6mal 100 mg BCG oral verabfolgt So wird in Brasilien und Spanien hauptsachlich die BCG Impfung bei Sauglingen durchgefuhrt

Schon *Calmette* hatte die wiederholte orale BCG-Impfung empfohlen und festgestellt daß damit eine geringe Tuberkulinallergie aber ein guter Schutz erzeugt werden konne Diese letztgenannte Auffassung gilt auch heute fur die meisten Autoren die aus eigenen Erfah rungen uber die orale BCG Impfung berichtet haben.

Bislang ist jedoch nicht erwiesen daß die Impfwirkung der oralen Bakterienappli kation der kutanen Impfmethode gleichzusetzen ist Obwohl in Sudamerika bereits eine große Zahl oraler BCG Impfungen ohne beachtliche Komplikationen durchgefuhrt wurde und die orale Impfmethode aus psychologischen und kosmetischen Grunden gunstig zu beurteilen ware ist sie zu Recht vom Sachverstandigenausschuß der Welt gesundheitsorganisation 1954 *nicht allgemein empfohlen* worden

In Paris und Oslo wurde 1923 bzw 1926 die *subkutane BCG Impfung* eingefuhrt Sie konnte sich nicht durchsetzen und muß sogar *abgelehnt und unbedingt vermieden werden* da die Halfte der subkutanen Injektionen von Nekrosenbildung gefolgt war (99)

Die intrakutane Impftechnik wurde — wenn auch schon vorher bekannt — 1927 von *Wallgren* in Schweden eingefuhrt und ist jetzt die *meistgebrauchte Impfmethode* Dieselbe Injektionstechnik wird zur intrakutanen Tuberkulinprobe verwendet Wah rend die Tuberkulinprufung bei uns am Unterarm vorgenommen wird bevorzugen wir zur intrakutanen BCG Impfung den linken Oberschenkel (s Abb 5) In der Schweiz und in Ostdeutschland z B wird am Oberarm geimpft

Zur intrakutanen BCG-Impfung werden 18er oder 20er *Kanülen* und eine 1 ccm Spritze mit exakter Einteilung und gutem Kolbenschluß (Tuberkulinspritze) verwendet (Abb 2a u b)

Von der *Güte der Spritze* sollte man sich anfangs und nach etwa 1000 Injektionen überzeugen indem man den Stempel gegen die mit dem Finger verschlossene Öffnung drückt. Sammelt sich keine Flüssigkeit hinter dem Kolben an so kann die rite sterilisierte Spritze für intrakutane Injektionen bei denen immer ein leichter Kolbendruck erforderl ch ist verwendet werden Nach 1000—1500 Injektionen werden viele Spritzen undicht (Spritzensterilisation S 315 und Richtlinien im Anhang S 345)

Vor dem Aufziehen ist der *BCG-Impfstoff gut durchzuschütteln* Die Impfung sollte unmittelbar angeschlossen und die Spritze mit aufgezogenem Impfstoff nicht liegen gelassen werden um ein Sedimentieren der BCG zu verhindern

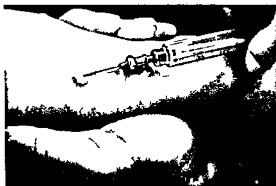


Abb 2a Intrakutane Injektion in die gespannte Haut

Die intrakutane Injektion wird folgendermaßen ausgeführt Nach Reinigung der Haut wird durch Abheben einer Hautfalte oder besser durch Umfassen der Extremität die Haut gespannt und die Kanüle im spitzen Winkel (~20) zur Haut in die obersten Schichten der Epidermis eingeführt 0 1 ccm werden langsam injiziert wobei eine helle Quaddel von etwa 8 mm Durchmesser entsteht (Abb 2) Ein Verband ist unnötig

Von *Rosenthal* wurde die *Multipunktur* als Impfverfahren eingeführt (100) Nach Hautreinigung werden die Dornen einer Metallscheibe fest in die Haut gedrückt auf die zuvor eine konzentrierte BCG-Aufschwemmung (20 mg/ccm) aufgetragen wurde Die Methode ist nicht für die Impfung junger Kinder geeignet Nach unseren Untersuchungen werden durch Multipunktion mehr BCG inokuliert als durch intrakutane Verimpfung von 0 05 mg BCG (66) Die Impfstelle trocknet schnell ab und benötigt keinen Verband Die mit Dornen versehene Metallscheibe wird von einem Magneten gehalten Ihre Säuberung wird wie bei der Kanülensterilisation beschrieben durchgeführt Auf die Sauberhaltung des Magneten ist zu achten

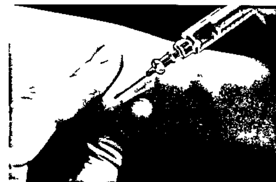


Abb 2b Intrakutane Injektion in abgehobene Hautfalte

Die *Skarifikation* wurde von *Nègre* und *Bretey* zur BCG-Impfung empfohlen. Sie ist hierzulande nicht üblich und wird ähnlich der Pockenimpfung durch 8 Hautschnitte von 1—1,5 cm Länge durch konzentrierten BCG-Impfstoff (75 mg/ccm) ausgeführt.

Die Inhalation von BCG kommt wohl für die Impfpraxis nicht in Frage. Immerhin soll erwähnt werden, daß auch auf diese Weise tierexperimentell ein Superinfektionsschutz erzielt werden konnte, obwohl keine Tuberkulinempfindlichkeit auftrat (102).

Durchführung der Impfung

Die BCG-Impfung ist hierzulande freiwillig (Ausland s. S. 137) und bedarf — wie auch die Durchführung aller Tuberkulinproben bei Kindern — der Einwilligung der Eltern oder ihrer Stellvertreter. *Eine Tuberkuloseschutzimpfung kommt nur für noch nicht infizierte, also tuberkulinnegative, gesunde Personen in Betracht.*

Eine *Ausnahme* hiervon bilden die *neugeborenen* Kinder ab 2. Lebenstag bis zu 6 Wochen. Sie können, wenn sie noch keinen Kontakt mit einem Tuberkulosekranken hatten, als tuberkulosefrei und tuberkulinnegativ angesehen werden, denn eine angeborene Tuberkulose ist bekanntlich außerordentlich selten.

Ist jedoch eine *ansteckungsfähige Tuberkulose* der Mutter bekannt, so muß das Kind sofort nach der Geburt von ihr getrennt werden. Ist eine Infektion des Kindes auszuschließen, so kann es geimpft werden. Besteht die Möglichkeit einer intrauterinen oder postnatalen Infektion, so geben wir 3 Monate lang vorbeugend 5 mg/kg/Tag INH per os. *Reagiert der Säugling danach tuberkulinnegativ, so kann die BCG-Impfung erfolgen.*

Bei Kleinkindern aus Tuberkulosemilieu wird man nach bereits stattgehabter oder noch durchzuführender 6wöchiger Isolierung von der Infektionsquelle und danach negativ ausfallender intrakutaner Tuberkulinreaktion die Impfung durchführen.

Bei älteren Kindern und Erwachsenen aus Tuberkulosemilieu kann nach negativer Tuberkulinprüfung (bis 1 : 10) und möglichst zusätzlicher Röntgenkontrolle der Lunge die Tuberkuloseschutzimpfung ohne Wartezeit erfolgen.

Allerdings ist hierbei, besonders aber bei Säuglingen zu beachten, daß nach erfolgter Impfung etwa 6 Wochen vergehen, bis der angestrebte Schutz ausgebildet ist.

Mindestens 6 Wochen post vaccinationem muß also jegliche Tuberkuloseexposition vermieden werden. Säuglinge sind daher bei nicht zu isolierender intradomizilärer Infektionsquelle möglichst 6 Wochen aus der Wohngemeinschaft abzusondern.

Die notwendige *Isolierung* von der Infektionsquelle vor oder nach der Tuberkuloseschutzimpfung kann selbstverständlich am besten durch Absonderung des Kranken, andernfalls durch Unterbringung des Kindes bei gesunden Verwandten, in einem Heim oder in sonstiger Pflegestelle erfolgen. Die für die Abtrennung des Kindes entstehenden Kosten werden verschiedenenorts von der LVA getragen.

Die Tuberkulinprüfung

wird nach Vorschlag des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose wie folgt ausgeführt (103):

I a) *Pflasterprobe nach Moro* (besonders für Reihenuntersuchungen geeignet) Ein wenig Perkutantuberkulin forte (etwa Streichholzkopfgröße) wird aus der Tube auf die Mitte eines Pflasters (2 5 × 2 5 cm) z B Spezialpflaster von Dr Fresenius/Bad Homburg gebracht und dieses auf die linke Brustseite oberhalb der Brustwarze gedrückt Das Pflaster soll nach ca 48 Stunden entfernt werden Das Baden oder Waschen dieser Stelle ist bis zu diesem Zeitpunkt zu unterlassen um ein vorzeitiges Ablösen des Pflasters zu vermeiden Die Begutachtung der Reaktion findet tunlichst durch einen Arzt — sonst durch einen von ihm Beauftragten — nach 4 Tagen statt bis zu welcher Zeit etwaige unspezifische Reaktionen abgeklungen zu sein pflegen Bei positiver Reaktion sollen mindestens 5 kleine rote Papeln erkennbar sein.

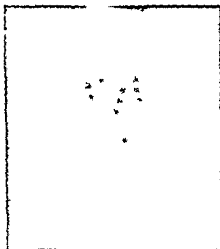


Abb 3 Positive perkutane Salbenprobe (Moro)

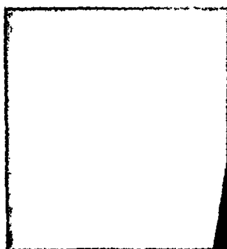


Abb 4 Positive intrakutane Tuberkulinprobe (Mendel Mantoux)

b) *Perkutanprobe nach Moro* Nach Entfetten der Haut mit Äther wird eine streichholzkopfgroße Menge Perkutantuberkulin forte auf eine markstückgroße Fläche an der gleichen Stelle der Brusthaut wie oben etwa eine Minute lang eingerieben *Kein Verband Waschen vermeiden* Nachschau nach 3 Tagen Die Bewertung erfolgt wie bei der Pflasterprobe (Abb 3)

II Bei negativer oder zweifelhafter Pflaster oder Perkutanprobe ist sogleich die Intrakutanprobe nach Mendel Mantoux anzuschließen

Die Intrakutanprobe nach Mendel Mantoux wird bei Einzeluntersuchungen möglichst so ausgeführt daß 10 Tuberkulineinheiten (TE) d h 0 1 ccm einer Verdünnung von Alttuberkulin (oder gereinigtem Tuberkulin [GT *Hoechst*]) 1 1000 intrakutan injiziert werden Die Einspritzung erfolgt am mittleren Drittel der Volarseite des linken Unterarmes Die Ablesung wird nach 3 Tagen vorgenommen denn am ersten Tage nach der Einspritzung können sich unspezifische Entzündungen geltend machen die am zweiten Tage bereits abklingen und am dritten verschwunden zu sein pflegen Bei positiver Reaktion ist eine Infiltration

beim Abtasten festzustellen ferner ist eine Rotung verschiedener Starke und wechselnden Umfanges sichtbar Ausschlaggebend fur die Beurteilung ist die Infiltration welche bei positiver Reaktion einen Durchmesser von mindestens 6 mm aufweist (Abb 4)

Bei negativer oder zweifelhafter Reaktion wird alsbald eine weitere Intrakutanprobe mit 100 TE d h 0 1 ccm einer Verdunnung von Alttuberkulin oder gereinigtem Tuberkulin 1 100 (= 1 mg) am rechten Unterarm angeschlossen

Um das Vorgehen bei *Reihenuntersuchungen* zu vereinfachen beschrankt man sich auf *eine* Intrakutanprobe In diesem Falle wird eine Tuberkulinlosung 1 200 (= 50 TE) verwendet

Die Alttuberkulinlosungen konnen in den entsprechenden Verdunnungen gebrauchsfertig von der Firma Dr Fresenius Bad Homburg das gereinigte Tuberkulin (GT) von den Farbwerken Hoechst in Trockenform mit der notigen Losungsflussigkeit bezogen werden Wer im eigenen Laboratorium die Tuberkulinlosungen herstellt tut dies zweckmaßigerweise mit steriler Pipette Zur Verdunnung dient sterile physiologische Kochsalzlosung (0 9%) mit Zusatz von 0 5% Phenolum liquefactum Die Tuberkulinlosungen sind — verschlossen in sterilen Flaschen — kuhl und lichtgeschutzt aufzubewahren Starkere Tuberkulinverdunnungen verlieren schon nach 3 Tagen etwas an Wirksamkeit (ab 1 1000) Dagegen sind die Verdunnungen 1 10 und 1 100 steril aufbewahrt monatelang haltbar Sie sollten als Ausgangsverdunnungen fur die moglichst frisch zu verbrauchenden schwacheren Tuberkulinlosungen dienen

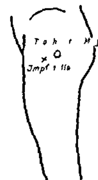


Abb 5 Impfort

Fur jede Tuberkulinverdunnung ist eine andere besonders gekennzeichnete Spritze zu benutzen Die Flaschen und Pipetten werden wie die Spritzen und Kanulen der (S 315) besprochenen Sterilisation unterworfen Fur jede Tuberkulinprufung ist eine ordnungsmaßig sterilisierte Kanule (Nr 18—20) zu verwenden Die Sterilisation von Spritze und Kanule sollte nicht langer als 48 Stunden vor dem Gebrauch zuruckliegen Muß dieselbe Spritze wiederholt verwendet werden so sollen nur Kanulen mit einer Mindestlange von 3 2 cm verwendet werden (s Rd Schr BMI vom 22 3 1956 Seite 315) Das Ausgluhen der Kanulen ist nach unserer Prufung nicht empfehlenswert

Komplikationen durch die Tuberkulinprobe sind im allgemeinen nicht zu erwarten sind aber vorgekommen So sind Exazerbationen bestehender Lungen und Knochentuberkulose Herdreaktionen und Generalisation der Tuberkulose Allgemeinreaktionen mit Fieber Exantheme Erythema nodosum Konjunktivitis phlyktaenulosa Lichen scrofulosorum als Folge positiver perkutaner meistens aber intrakutaner Tuberkulinproben beschrieben worden (142 152)

Aus diesem Grunde muß die *Einverstandniserklarung* der Eltern fur die Durchfuhrung von Tuberkulinproben eingeholt werden Die ublichen Einverstandniserklarungen zur BCG Impfung enthalten auch einen Vermerk uber das Einverstandnis mit der Tuberkulinprufung die ja vor jeder BCG-Impfung bei Personen jenseits der Neugeborenenzeit durchgefuhrt werden muß (s Vordruck in Richtlinien des Deutschen Zentralkomitees zur Bekampfung der Tuberkulose)

Impftechnik

Als *Impfort* fur die Tuberkuloseschutzimpfung bevorzugen wir den linken Oberschenkel und fuhren die intrakutane Bakterieninjektion in der Hohe des Trochanter major aus (Abb 5) Eventuell spater auftretende Narbenbildung stort in diesem Hautbereich nicht Die Technik der intrakutanen Injektion ist S 117 beschrieben

Die *Säuberung der Haut* an der Injektionsstelle erfolgt mit 80%igem Äthylalkohol oder dem billigeren 60%igen Propylalkohol Die *intrakutane Injektion* wird — wie oben besprochen — mit der sterilisierten 0 1 ccm graduierten 1 ccm Spritze ausgeführt

Die *Injektionsdosis* beträgt 0 1 ccm sowohl bei Verwendung des frischen (= 0 05 mg BCG) wie des Trocken BCG der Behringwerke (= 0 1 mg BCG) Der letzte wird höher dosiert da infolge der Gefriertrocknung ein Verlust an vermehrungsfähigen Calmette bakterien von 30—50% eintritt Bei Verwendung des frischen Impfstoffes ist nach Empfehlung des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose Neugeborenen und Säuglingen eine Doppelinjektion im Abstand von 2 cm (2 × 0 1 ccm insges 0 1 mg frische BCG) zu geben Bei Verwendung des nach Vorschrift bereiteten BCG Trockenimpfstoffes genügt nach unseren Erfahrungen für jedes Lebensalter die *einmalige* Injektion von 0 1 ccm

Wie bei der oralen Impfung wurde die mehrmalige kurzzeitige *Wiederholung der intrakutanen BCG Impfung* empfohlen Danach soll ein besserer Superinfektionsschutz gebildet werden (111) Ferner ist die *Einreibung* (Inunktion) von BCG in Lanolin empfohlen worden (112) Wir haben auf diese Methoden verzichtet

Verhalten der verimpften BCG und Reaktionen im Organismus

Die Ausbreitung und Aufenthaltsdauer verimpfter BCG wurde bakteriologisch und mit Hilfe markierter Bakterien studiert

Aus Untersuchungen mit virulenten Tuberkelbakterien ist bekannt daß bereits 1 Stunde nach der Injektion trotz Exzision des Injektionsherdes eine generalisierte Tuberkuloseinfektion entsteht Daß auch die Generalisation der BCG in geringem Maße bereits wenige Stunden nach der intrakutanen Impfung eintritt wissen wir aus eigenen Untersuchungen mit markierten Bakterien (12 66)

Eine Woche nach der *oralen Impfung* sind die BCG in Lymphknoten des Mesenteriums *nachzuweisen in denen zunächst eine Vermehrung stattfindet nach 8—10 Wochen vermindert* sich ihre Zahl im Lymphknotengewebe waren sie aber noch nach 12 Wochen nachweisbar (104) Nach oraler Vakzination gelang *Calmette* der Bakteriennachweis im mediastinalen und mesenterialen Lymphknoten eines Kindes 6 Monate nach oraler BCG Applikation (106)

Nach *kutaner Impfung* schwanken die Angaben je nach untersuchter Spezies manchem Untersucher gelang es überhaupt nicht verimpfte BCG aus Organen wieder herauszuzüchten (107) Beim Meerschweinchen betrug die längste Nachweisbarkeitsdauer 577 Tage beim Kaninchen 14 Monate beim Affen 180 Tage und beim Menschen 11 Monate Nicht immer gelingt der kulturelle Bakteriennachweis obwohl histologisch säurefeste Stäbchen gesehen wurden (108) Vielleicht handelt es sich hierbei um sogenannte latente Tuberkelbakterien

Die *histologisch nachweisbare Gewebsreaktion* auf BCG ist ähnlich der auf virulente Tuberkelbakterien Der BCG Injektion folgt bei gleichzeitiger Erweiterung der Hautkapillaren eine Leuko und Phagozyteneinwanderung Nach 24 Stunden klingt die anfängliche Granulozytenreaktion langsam ab und Monozyten strömen ein Ein Bakteriendepot durch Phagozytose und Abwanderung auf dem Lymphwege verringert ist mit Hilfe markierter Bakterien noch über Wochen am Injektionsherd nachweisbar (66) Die BCG liegen gehäuft sich anfangs noch vernehrend intrazellular

An der Injektionsstelle bildet sich in der zweiten Woche nach der Inokulation *Granulationsgewebe mit Epithel und Riesenzellen* von zunächst exsudativem Charakter aus Es folgt eine zentrale Nekrose mit der Anhäufung von Leukozyten (4 114) Nach der BCG Impfung des tuberkulinpositiven Individuums tritt das Kochsche Phänomen auf

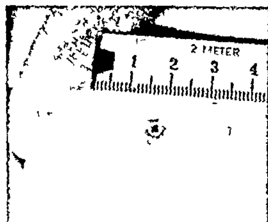


Abb 6 BCG Impfung 3 Mon *nach intrakutaner Injektion*

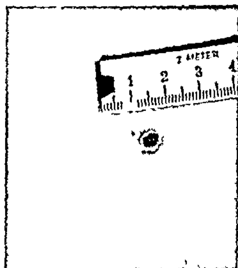


Abb 7 *Kleines Ulkus als Neben*wirkung 4½ Mon nach BCG Impfung (Schulkind)

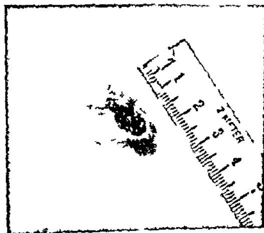


Abb 8 Großes Ulkus als Komplikation 4 ½ Mon nach BCG Impfung (Schulkind)

Bei verschiedenzeitigen Untersuchungen kleiner *Hautstanzen* aus den Impfstellen von Säuglingen konnten wir feststellen daß am Injektionsort tuberkuloses Granulationsgewebe (künstlicher Primärherd) etwa bis zu 12 Monaten nach der BCG Impfung nachweisbar ist (115 90) Die spezifischen regionalen Lymphknotenveränderungen durften im allgemeinen noch länger bestehen. Es wird also das *Bild des typischen tuberkulösen Primärkomplexes erzeugt*

Die äußerlich kennbare Reaktion nach intrakutaner BCG Impfung

ist zunächst gering Die Impfstelle bleibt meistens reaktionslos manchmal tritt eine vorübergehende Rötung auf In der Regel bildet sich hier 3—4 Wochen nach der Impfung ein kleines rotes Knötchen das wieder verschwindet oder sich in 40—50% zu einer rotbläulichen Infiltration entwickelt (Abb 6)[1] Diese kann über Wochen oder Monate bestehen heilt aber ab oder zeigt später im Zentrum eine Einschmelzung Dadurch kommt es zur mäßigen Absonderung die nach einem Krusten oder Schuppenstadium verschwindet Die Narbenbildung ist in der Regel unauffällig Sehr selten bei Säuglingen aber bei der Hälfte älterer Kinder besonders der Schulkinder ist am Impfort mit einer Geschwürsbildung zu rechnen Die regionalen Leistenlymphknoten können leicht anschwellen nur ausnahmsweise kommt es hier zur Einschmelzung und Erweichung

Nach der *Multipunktur entstehen* entsprechend der multiplen Hautstichelung 2 bis 4 Wochen nach der Impfung knötchenförmige Infiltrationen die keine Tendenz zur Einschmelzung oder Ulzeration zeigen Nur infolge zu tiefer Stichelung kommt es zur punktförmigen Blutung und später manchmal zum Zusammenfließen der Infiltrationen. Die Einzelinfiltrationen heilen normalerweise langsam ohne sichtbare Narbe ab (76)

Verträglichkeit, Nebenwirkungen und Komplikationen

Die kutane BCG Impfung führt — wie oben besprochen — zur Bildung eines tuberkulösen Primärkomplexes der in der Regel komplikationslos abheilt aber entsprechend der Eigenart tuberkulösen Gewebes auch zur Einschmelzung Ulkus und Narbenbildung führen kann

Als *Nebenwirkung* bezeichnen wir knötchenförmige Infiltrationen mit Einschmelzung bis Erbsgröße Ulkusbildung bis 0 5 cm Durchmesser bei Säuglingen bis 1 cm bei älteren Kindern (Abb 7) und vorübergehende Allgemeinreaktion des Impflings

Zu den *Komplikationen* rechnen wir Ulkusbildung über 0 5 cm Durchmesser bei Säuglingen über 1 cm bei älteren Impflingen (Abb 8) Lymphknotenabszedierung und schädigende Organaffektion

Nach unseren Erfahrungen bei über 10000 BCG Impfungen (überwiegend Neugeborene) mit dem BCG-Impfstoff der Behringwerke können wir sagen daß Nebenwirkungen nach der Impfung mit frischem Impfstoff in 3 7% nach Trockenimpfstoff in 2 4 % vorkamen Komplikationen traten in 0 3% auf

Lymphknoteneinschmelzungen haben wir nie beobachtet. Andernorts hat man häufiger Nebenwirkungen und Komplikationen gesehen

---

[1] Die Photos 6—8 verdanken wir Herrn Dr Lutterberg Düsseldorf

Die Zahlen des Rheinischen Tuberkuloseausschusses mogen hier genannt sein weil sie sich vorwiegend auf altere Kinder beziehen (76). Bei 26 620 sorgfaltig geimpften und nachuntersuchten Schulkindern waren 10 Wochen nach der intrakutanen BCG Impfung bei 2,1% keine Lokalerscheinungen bei 32,7% ein typisches kleines Impfinfiltrat bei 54,3% ein Ulkus bis zu 1 cm Durchmesser und bei 10,9% ein Ulkus uber 1 cm Durchmesser festzustellen (Lutterberg). Aus den fruher von *Konig* u. *Schulze* (116) im gleichen Gebiet durchgefuhrten Nachuntersuchungen wissen wir daß hierzulande die BCG Impfung im Schulalter relativ am haufigsten zu ortlichen Lokalerscheinungen fuhrt jedenfalls wesentlich haufiger als im Sauglings und Erwachsenenalter. In der Schweiz liegt die Zahl der ortlichen Komplikationen bei 4 bis 14 jahrigen Kindern mit weniger als 7% deutlich niedriger weitaus hoher jedoch als wir sie nach der Neugeborenenimpfung beobachteten.

Kleine *Ulzera* heilen gewohnlich spontan aus wenn mechanische Reize durch Kleiderscheuern und Kratzen vermieden werden und keine Impetiginisierung durch Sekundarinfektion eintritt. Die resultierende *Narbe* entspricht dem Hautdefekt vereinzelt ist Keloid und hypertrophische Gewebsbildung gesehen worden (122).

Die Spontanulzeration eines Impfherdes spricht nach unserer Auffassung nicht fur eine schwache Tuberkuloseresistenz — sonst mußten ja gerade die Sauglinge mit *Impfulzera reagieren — sondern eher fur eine gute Abwehrbereitschaft des betreffenden* Organismus.

Vorbeugend gegen das Auftreten von Komplikationen sind folgende Regeln zu beachten. Es durfen nur tuberkulinnegative gesunde Personen geimpft werden. Eine ungleichmaßige Verteilung der *Calmette* Bakterien im Impfstoff ist durch Schutteln der Vakzine vor dem Aufziehen in die rite sterilisierte Spritze und durch unmittelbar danach erfolgende Impfung zu vermeiden. Nach vorschriftsmaßiger Sauberung der Haut muß der Impfstoff von *geubter Hand unbedingt intrakutan injiziert* werden. Kratzen und Scheuern an der Impfstelle sollten — evtl. durch Anlage eines trockenen Schutzverbandes — verhindert werden.

Eine Behandlung von Impfreaktionen der Haut ist nur bei Geschwursbildung notig. Wir bevorzugen den haufig zu wechselnden luftdurchlassigen trockenen Schnellverband. Sulfonamid PAS oder INH Puder wurden empfohlen mit lokaler Vigantolanwendung ist eine schnellere Reinigung und Demarkation des meistens durch Hautbakterien superinfizierten Ulkus gesehen worden. Zum Schutze der Haut kann der Wundrand mit Zinkpaste abgedeckt werden (103).

Chirurgische Eingriffe sind bis auf seltene Ausnahmen (Lymphknoteneinschmelzung) nicht indiziert. Geschwure uber 1 cm Durchmesser und sonstige Impfkomplikationen sollten dem zustandigen Gesundheitsamt unverzuglich gemeldet werden!

Da in gewissem Prozentsatz besonders bei Schulkindern eine Ulkusbildung nicht zu vermeiden ist wird fur altere Kinder und Erwachsene im Rheinland seit 1953 die *Multipunktur* am linken Oberschenkel mit gutem kosmetischem Erfolg zur BCG-Impfung empfohlen.

Die *Lymphknotenbeteiligung gehort* zum BCG Primarkomplex wenn sie außerlich auch nur selten erkennbar ist. Verkasung der regionalen Lymphknoten kommt vor sie kann sich unter Kalkeinlagerung zuruckbilden. In Frankreich Holland und Danemark ist die Lymphknotenreaktion besonders bei Sauglingen beobachtet worden was keineswegs *unseren Erfahrungen entspricht*.

Nach der BCG Impfung durch Skarifikation rechnet man in Frankreich 1 Lymphknoteneinschmelzung auf 750 Impfungen nach oraler BCG Applikation ist das Verhaltnis 1 : 25 000 (119). *Daelen* und *Saame* gaben eine Lymphknotenverkasung auf 7400 BCG Impfungen bei Schulkindern an. Aus Holland berichtete man 4% Komplikationen mit Lymphknotenschwellungen und 2% Perforation. Die hochste Rate von 20—30% Lymphadenitis nach intradermaler BCG Impfung wird wohl aus Formosa berichtet (101).

In Dänemark wurde die Häufigkeit der Lymphadenitis in Abhängigkeit von der BCG-Dosis geprüft. Nach der intrakutanen Impfung mit 0 0375 mg BCG trat in 5% nach 0 075 mg BCG (dort übliche Impfdosis) in 10 % und nach 0 15 mg BCG in 25 % (!) Lymphknoteneinschmelzung mit Perforation ein Solche Zahlen sind unter den hierzulande üblichen Impfbedingungen völlig unbekannt Bei fehlerhafter *Überdosierung* von BCG-Impfstoff sind stärkere lokale Gewebseinschmelzungen mit Lymphknotenabszedierungen beobachtet worden, die chirurgische Behandlung erforderten

Die Ursache der anderenorts häufiger beobachteten Komplikationen ist wohl durch die Eigenart des Impfstoffes und durch konstitutionelle und altersbedingte Gewebsreaktion erklärbar

Unterschiede der Impfstoffe sind durch verschiedene Zuchtung der BCG (Nährboden) verschiedenzeitige Ernte der zur Impfstoffbereitung verwendeten BCG (Kulturalter) und verschiedene Impfstoffzubereitung und -dosierung kurz durch *quantitative und biologische Unterschiede der verschiedenen Impfstoffe* bedingt

Krohn gelang es aus einer BCG-Kultur einen Stamm herauszuzüchten, der stärkere Lymphknotenverkäsung verursachte Er stellte daraus einen Impfstoff her und impfte 3923 Personen. Bei 4 3% traten regionale Lymphknotenschwellungen auf gegen 0 4 in der Vergleichsgruppe die den üblichen BCG Impfstoff erhalten hatte (120) Nach vergleichender Impfung mit französischen dänischen und brasilianischen BCG soll der brasilianische Stamm am seltensten eine Lymphadenitis verursachen Wir sind mit dem Goteborg Stamm durchaus zufrieden.

Nach der BCG Impfung kommt es zur Bakterienausstreuung in den Organismus Demzufolge ist eine *Allgemeinreaktion* zu erwarten wie sie ja schon in der später eintretenden Tuberkulinempfindlichkeit zum Ausdruck kommt. Postvakzinale Serum Eiweißveränderungen im Sinne der Gammaglobulinvermehrung sind vier Wochen nach der Impfung gefunden worden (121) Wiederholt wurde von vorübergehenden Temperatursteigerungen nach der BCG Impfung berichtet die freilich nach eigenen Erfahrungen außerordentlich selten vorkommen

Organschäden

Bedeutsam sind jedoch die *ungünstigen komplizierenden Affektionen verschiedener Organe*

Affektionen der Haut außer den bereits beschriebenen Einschmelzungen am Primärkomplex sind als lupusähnliche (lupoide) Hautveränderungen aber auch als *Lupus vulgaris* beschrieben worden *Van Deinse* gab kürzlich eine Übersicht über 14 seit 1946 beschriebene Lupusfälle in der Folge der BCG-Impfung einmal im Anschluß an eine Masernerkrankung (119) In Schweden (Finsen Institut) sind von 1944 bis 1955 11 Fälle von postvakzinalem Lupus vulgaris behandelt worden (122) Der Ablauf der Hauttuberkulose war meistens günstig Wenn keine spontane Heilung eintrat halfen Finsenbestrahlung oder Chemotherapie

Außer verschiedenartigen Exanthemen (124 125) sind Tuberkulide der Haut (122 124) und Erythema nodosum nach BCG Impfung beobachtet worden letztes aber womöglich bei bereits tuberkulös infizierten Personen.

Affektionen am Auge sind in Form der Iritis und Konjunktivitis phlyktaenulosa beobachtet worden die — wie das Erythema nodosum und die Pleuritis exsudativa — auch durch unspezifische Reize ausgelöst werden können Ihr Auftreten nach der BCG-Impfung legt jedoch einen Zusammenhang damit nahe

Schäden am Zentralnervensystem als Folge der BCG-Impfung sind wiederholt behauptet, jedoch keineswegs bislang bewiesen worden. *Kleinschmidt* beschreibt eine 5 Tage nach der BCG-Impfung aufgetretene Myelitis bei einem 11jährigen Mädchen. Hierzu äußerte er sich mit *Keller* und *Pette* gutachtlich dahingehend, „daß der Zusammenhang mit der Impfung mangels entsprechender anderweitiger Erfahrung mit dem außergewöhnlichen Intervall zwischen Impfung und Erkrankung zwar nicht wahrscheinlich sei, andererseits aber auch nicht für ausgeschlossen erklärt werden könne". Auch über Poliomyelitis nach Tuberkuloseschutzimpfung ist vereinzelt berichtet worden (118).

Affektionen des Digestionstraktes sind durch mesenteriale Lymphknotenverkäsung nach oraler BCG-Impfung entstanden (141). Auch eine Exazerbation bereits tuberkulös veränderter Bauchlymphknoten wurde berichtet (118).

Affektionen der Lunge sind als BCG-Impffolge in verschiedenen Formen bekannt geworden (127). Hilusverbreiterung, Vergrößerung der Hilus- und Paratrachealllymphknoten, Morbus *Besnier-Boeck* (129) und ein transitorischer, der der Miliartuberkulose ähnlicher Lungenröntgenbefund wurden beobachtet (131). *Wissler* konnte aber bei der Nachprüfung an eigenem Material keine auf die BCG-Impfung zu beziehenden Hilusveränderungen feststellen (128). *Larsen* hält das Zusammentreffen *Boeck*scher Krankheit mit der BCG-Impfung für zufällig (132).

Affektionen an Knochen und Gelenken sind im Ausland in Form von Mastoiditis (124) und anderen Knochenherden (143), so auch bei zwei in der Folge zu beschreibenden Todesfällen nach BCG-Impfungen aufgetreten (135, 136).

Komplikationen mit Todesfolge

nach der BCG-Impfung. Obwohl das „Lübecker Unglück" von 1930 *nicht durch* den BCG verursacht worden ist, soll es hier kurz erwähnt werden, da es zunächst auf eine Virulenzsteigerung des BCG zurückgeführt wurde (s. 12, 137).

251 Neugeborenen wurde eine — wie sich später sicher nachweisen ließ — mit humanen Tuberkelbakterien verunreinigte BCG-Aufschwemmung oral verabfolgt. 72 Kinder verstarben an Tuberkulose.

Solche Unglücksfälle können nach menschlichem Ermessen heute nicht mehr eintreten, da die den BCG-Impfstoff herstellenden Laboratorien streng isoliert arbeiten und der BCG-Impfstoff nicht nur vom Hersteller laufend kontrolliert, sondern auch staatlich überwacht wird (138).

Ebenfalls aus der Anfangszeit der BCG-Impfung stammen zwei Berichte aus Ungarn und Chile über einige BCG-Impfungen mit Krankheits- und Todesfolge. Da an beiden Orten je einmal nach der Autopsie für Meerschweinchen bzw. Kaninchen pathogene Tuberkelbakterien aus Organmaterial herausgezüchtet wurden, dürfte es sich in diesen Fällen nicht um eine BCG-Tuberkulose gehandelt haben.

Selbstverständlich sind nach der Vorstellung „post hoc ergo propter hoc" immer wieder Tuberkuloseerkrankungen auf die früher durchgeführte BCG-Impfung bezogen worden, ohne daß ein Beweis, meistens jedoch der Gegenbeweis zu erbringen war. Noch vor wenigen Jahren konnte von der absoluten Gefahrlosigkeit der BCG-Impfung gesprochen werden, das ist heute auf Grund der *Beobachtung von 4 Todesfällen* in der Folge der Impfung nicht mehr möglich. Solche ungünstigen Impfkomplikationen sind aber so selten, daß *van Deinse* (119) auch jetzt noch sagt, „daß die BCG-Impfung unter allen vorgeschriebenen Schutzimpfprozeduren diejenige ist, die am wenigsten etwaige unangenehme oder pathologische Folgen verursacht".

Die *1 Mitteilung* eines Todesfalles durch BCG Impfung kam 1951 aus Schweden (133) 6 Monate nach der intrakutanen Neugeborenenimpfung am linken Oberschenkel entwickelte sich eine Inguinallymphknotenschwellung die nach Inzision ulzerierte Die Tuberkulinprobe fiel negativ aus WaR — wahrscheinlich unspezifisch — positiv Wegen starken Fiebers und zunehmender Kachexie wurden Antibiotika gegeben Trotzdem entwickelten sich weitere Lymphknotenschwellungen und das Kind verstarb 15 Monate alt Nach bakteriologischer und tierexperimenteller Prufung handelte es sich bei den gefundenen saurefesten Bakterien wahrscheinlich um BCG

Die *2 Mitteilung* stammt aus Dänemark (134) Ein 7jahriger Junge 1950 am Oberarm BCG-geimpft bekam einen Monat danach eine Axillarlymphknoteneinschmelzung der weitere Lymphknoteneinschmelzungen folgten Auch hier blieb die Streptomycin und INH Behandlung ohne Erfolg und das Kind starb 2 Jahre nach der Impfung Die bakteriologische Untersuchung sprach fur das Vorliegen einer BCG-Infektion

Der *3 Fall* betraf einen 19jährigen Mann aus Norwegen (135) der 10 Monate nach der BCG-Impfung mit Multipunktion am rechten Oberarm eine Lymphknotenentzundung in der rechten Achselhohle und später Handgelenksschwellungen und multiple Abszeßbildungen erlitt Die Streptomycin und PAS Behandlung blieb ohne Erfolg er starb $5^1/_2$ Jahre nach der BCG-Impfung Auch hier verhielten sich die Eitererreger wie BCG

Die *4 Beobachtung* stammt wiederum aus Schweden (136) Bei einem bald nach der Geburt BCG-geimpften Kinde entwickelten sich im Alter von 6 Monaten Leistenlymphknotenschwellungen und spater Lungeninfiltrate Es wurden auch hier saurefeste Bakterien gefunden, die sich wie BCG verhielten Die Antibiotikabehandlung blieb erfolglos das Kind verstarb mit 8 Monaten

Auffallig an den 4 berichteten Todesfallen ist daß 3 von ihnen tuberkulinnegativ reagierten und daß bei allen histologisch ein fur Tuberkulose atypischer Gewebsbefund erhoben wurde Bemerkenswert ist weiterhin daß die Behandlung mit Streptomycin PAS und INH versagte obwohl keine Bakterienresistenz nachgewiesen wurde Daher wird mit Recht von manchen Autoren angezweifelt daß Erkrankung und Tod durch eine BCG Tuberkulose verursacht waren *Die mitgeteilten Beobachtungen mussen aber doch bis zum Beweis einer anderen Ursache als Folge der BCG Impfung bei abnorm veranlagten und reagierenden Individuen aufgefaßt werden* Selbstverstandlich geht es nicht an nunmehr alle moglichen Tuberkulosen nach BCG-Impfung als Impfkomplikation aufzufassen In jedem Falle solcher Komplikationen ist die grundliche histologische und bakteriologische Untersuchung in einem Speziallaboratorium erforderlich

Die 4 mitgeteilten Todesfalle durfen auf weit uber 100 Millionen BCG Impfungen betrachtet nicht uberbewertet werden. Sie erlauben jedoch nicht mehr von der BCG-Impfung als einer absolut ungefahrlichen Maßnahme zu sprechen obwohl sie *in der Regel tatsachlich gefahrlos* ist.

Ergebnisse der BCG-Impfung beim Menschen

Die Tuberkulinkonversion

Der eingetretene Impferfolg zeigt sich in der auftretenden Tuberkulin bzw Tuberkelbakterienallergie des Impflings Wir durfen nach unseren Tierversuchen annehmen daß der Superinfektionsschutz infolge primarer Tuberkuloseinfektion sogar spater schwindet als die Tuberkulinempfindlichkeit Danach ist mit Recht zu folgern

daß der Superinfektionsschutz nach der Tuberkuloseschutzimpfung mindestens so lange besteht wie die Tuberkulin oder BCG Probe positiv ausfallen

Der *Grad der Tuberkulinempfindlichkeit sagt nichts uber die Hohe des Schutzes aus*

Virulent infizierte jungere Individuen pflegen — solange eine aktive Tuberkulose besteht — auf geringe Dosen Tuberkulin zu reagieren Eine Ausnahme bilden — abgesehen von der praallergischen Zeitspanne oder von den mit Tuberkulin desensibilisierten Personen — kachektische Patienten solche mit Meningitis tuberculosa Miliar und Abdominaltuberkulose Bekannt ist auch eine vorubergehend verminderte Tuberkulinempfindlichkeit durch andere Infektionskrankheiten (Masern Keuchhusten u a.)

Nach *oraler BCG Impfung* soll eine Immunitat ohne Tuberkulinempfindlichkeit eintreten konnen was jedoch noch nicht bewiesen ist

Die *Nachuntersuchung nach der BCG Impfung* wird 3—4 Monate post vaccinationem *durch die Inspektion von Impfstelle und regionalen Lymphknoten durch Befragen nach Nebenwirkungen und durch die Tuberkulinprufung durchgeführt. Sie ist fur tuberkuloseexponierte Impflinge zu fordern*

Wegen der hohen Tuberkulinkonversionsrate nach BCG Impfung haben wir bei komplikationslos ablaufender Impfreaktion auf die Tuberkulinnachkontrolle verzichtet Eine Ausnahme hiervon bilden jedoch jene Kinder die in Tuberkulosekontakt leben sowie Erwachsene die in Kasernengemeinschaften wohnen oder jene die im Gesundheitsdienst tatig sind Hier sind jahrliche Nachkontrollen zweckmaßig solange die Gefahrdung besteht

Die *Prufung der Tuberkulinempfindlichkeit* geschieht wie S 118 beschrieben Bei negativer Pflaster oder Perkutanprobe kann bei BCG geimpften Sauglingen und Kleinkindern sofort die intrakutane Tuberkulinprobe mit 100 TE (1 100) bei Schulkindern und Erwachsenen mit 50 TE (1 200) Alttuberkulin angelegt werden. Nach negativem Ausfall ist die Prufung mit 1 10 verdunntem Tuberkulin (1000 TE) bzw der BCG Test anzuraten bevor die Wiederimpfung erfolgen kann

Trotz negativer Tuberkulinprobe kann eine Tuberkelbakterienallergie vorhanden sein die mit der Bakterienprobe festzustellen ist

BCG-Test

Es gibt verschiedene Methoden mit lebenden und mit abgetoteten BCG Mit lebenden BCG sollte nur die Allergie nach Schutzimpfung gepruft werden

Ustvedt macht am Unterarm zwei Stichelungen mit einer Nadel die erste zur Kontrolle und die zweite durch einen Tropfen frischer BCG-Vakzine die 20 mg BCG ccm enthält Die Ablesung erfolgt am 4 und 15 Tag Bei positiver Reaktion zeigt sich an der Punktionsstelle eine Papel von 1—6 mm Durchmesser an der Kontrollstelle erfolgt keine Entzundung

Andere Autoren (*Frappier Sohier* u a.) bevorzugen die Skarifikationsprobe mit lebenden oder auch hitzegetoteten BCG *Jaye Felberg Fourestier* u. a injizieren die Bakterien intrakutan

Wir fuhren den intrakutanen BCG Test folgendermaßen durch Verdunnung des BCG Impfstoffes (Behringwerke) zur Intrakutanimpfung (0 5 mg/ccm) 1 20 mit steriler physiologischer Kochsalzlosung Abtoten der BCG im kochenden Wasserbad (1 Std.) Injektion von 0 1 ccm intrakutan Ablesung nach 72 Stdn Die Reaktion ist von Infiltration und Rotung ab 5 mm als positiv zu werten Im Zweifelsfalle Nachkontrolle am 7 Tage nach Anlage der Probe Bei positiver Reaktion zeigt dann die Testreaktion mindestens noch einen Durchmesser von 3 mm.

Soll der BCG Test zur Prufung der Impfallergie mit *lebenden* BCG durchgefuhrt werden so ist der zur Intrakutanimpfung gebrauchliche Impfstoff hundertfach zu verdunnen Eine

Woche bis wenige Monate dauernde Tuberkulinempfindlichkeit kann als Folge des BCG-Tests eintreten.

Die Nachtestung BCG Geimpfter allein durch den BCG Test schätzen wir nicht da ja beim Hauptteil der Geimpften die einfachere Perkutanprobe jahrelang positiv ausfällt. Folgendes Vorgehen ist *bei BCG Impflingen empfehlenswert* Moroprobe nach negativem Ausfall BCG-Test.

Die *Tuberkulinempfindlichkeit infolge BCG-Impfung* tritt nach den meisten Berichten und eigenen Erfahrungen bei über 90% der kutan geimpften Personen ein. Nach oraler BCG Impfung ist der Prozentsatz geringer

Die *Dauer* der Tuberkulinallergie nach BCG Impfung beträgt nach *Lutterberg* (5) bei 95 8% der Nachgetesteten 6—7 Jahre und kann, wie *Anderson* u *Belfrage* (144) mitteilten 10 Jahre lang anhalten

Die langanhaltende Tuberkulinempfindlichkeit steht im Gegensatz zur narbigen Ausheilung des Impfherdes 1 Jahr nach der BCG-Impfung (90 115) Wir glauben auf grund der von uns nachgewiesenen BCG-Streuung in den Orgnismus annehmen zu dürfen daß die Tuberkulinreaktion zunächst durch die in Haut, Lymphknoten und Organen liegenden BCG unterhalten wird das Vorkommen latenter Tuberkelbakterien ist bei virulent infizierten Personen ja erwiesen (145) Allerdings glauben wir nicht daß eine über 10 Jahre anhaltende Tuberkulinempfindlichkeit allein durch latente *Calmette* Bakterien verursacht sondern *durch virulente Superinfektionen erhalten wird* Das kann zumindest für den Personenkreis gelten der auch ohne BCG-Impfung durch natürliche virulente Infektion im Laufe der Jahre infiziert wird und demzufolge tuberkulinpositiv reagiert Wird die Möglichkeit der virulenten Superinfektion ausgeschlossen wie es *Wasz Hockert* (146) bei Anstaltspatienten studieren konnte so reagierten nach 2 Jahren nur noch 84% und 3½ Jahre nach der Impfung etwa 70% der BCG Impflinge tuberkulinpositiv

Der Beweis eines Impfschutzes

nach der BCG-Impfung ist tierexperimentell geführt worden Der Tierversuch zeigte aber auch bereits die Grenzen des Superinfektionsschutzes auf

Nach massiver Infektion die allerdings nicht mit der üblichen natürlichen „infectio minima" des Menschen verglichen werden kann, ist kein Impfschutz mehr erkennbar Der Superinfektionsschutz wird im resistenzlosen Organismus fast immer durchbrochen, wie der verzögerte Tuberkulosetod der resistenzlosen kleinen Laboratoriumstiere zeigt. Hierdurch wird die *Bedeutung der natürlichen Resisten* unterstrichen Der Mensch besitzt aber bis auf sehr seltene Ausnahmen eine individuell ausgeprägte natürliche Tuberkuloseresistenz so daß die *Ergebnisse des Tierversuches läßt sich nichts über den erzielbaren Schutz der BCG-Impfung beim Menschen aussagen können*

Hierzu sind *Vergleichsuntersuchungen von geimpften und nicht geimpften Personen* heranzuziehen Studien die *bei tuberkuloseexponierten geimpften und nicht geimpften Menschen* durchgeführt wurden erscheinen uns zur Prüfung des BCG Impfschutzes beim Menschen besonders geeignet Impflinge und Kontrollen müssen hinsichtlich Rasse Geschlecht Alter Lebensbedingungen und tuberkulöser Durchseuchung vergleichbar sein *(Catel* 147) Aus diesem Grunde sind nur wenige Mitteilungen zur Beurteilung der BCG-Impfung brauchbar

Impfschutz bei bekannter Tuberkuloseexposition

Nur einmal ist in Wien durch Inokulation virulenter Tuberkelbakterien an zwei geburts traumatisch geschädigten idiotischen Kindern von 4 und 14 Monaten die Wirkung der 3½ bzw 4½ Monate vorher subkutan durchgefuhrten BCG Impfung gepruft worden. Beide Kinder uberstanden die durch Skarifikation vorgenommene virulente humane Infektion ohne Erkrankung wahrend ein nicht geimpftes 19 Monate altes Kontrollkind einen typischen Primarkomplex mit fistelnder Lymphadenitis bekam (148)

Ein *naturliches Experiment* wurde durch die Untersuchungen von *Hyge* (149) aus gewertet

1942 wurden bei einer Schuluntersuchung in einem danischen Pensionat 200 tuber kulinnegative und 133 tuberkulinpositive Schulerinnen festgestellt 144 der tuber kulinnegativen wurden BCG geimpft Ende desselben Jahres befanden sich in der selben Schule 368 Schulerinnen davon reagierten 105 tuberkulinnegativ 133 nach BCG Impfung tuberkulinpositiv und 130 durch naturliche Infektion tuberkulinpositiv Anfang 1943 trat in der Schule eine Tuberkuloseendemie auf Als Infektionsquelle wurde eine tuberkulose Lehrerin erkannt die 2 Monate lang in einer als Luftschutz raum hergerichteten Klasse unterrichtet hatte 70 der kurz zuvor noch tuberkulin negativen Schulerinnen reagierten nunmehr positiv Die exakten *Nachuntersuchungen* des Kollektivs wurden 5 Jahre spater von *Hyge* ausgewertet

Unter 106 BCG vakzinierten und exponierten Schulerinnen traten 2 Falle kaver noser Lungentuberkulose auf die ubrigen blieben gesund Von 105 schon vor der moglichen Infektion tuberkulinpositiven und exponierten Schulerinnen erkrankten 4 mit geringfugiger Lungentuberkulose Dagegen bekamen von 105 vorher tuberkulin negativen Schulerinnen von denen 94 der Infektion ausgesetzt waren 8 ein Erythema nodosum 10 eine exsudative Pleuritis je 1 eine Perikarditis oder Peritonitis bei 36 wurde eine primare Lungentuberkulose festgestellt Ein Madchen verstarb mit genera lisierter Tuberkulose und 11 bekamen postprimare Lungenveranderungen

Nach 12jahriger Beobachtung der damaligen Schulerinnen und fortlaufender Ront genkontrolle gab *Hyge* 1956 wieder einen Bericht Eine der trotz BCG Impfung an Lungentuberkulose mit Kavernenbildung erkrankten Schulerinnen war nach 4 Jahren ausgeheilt die zweite zur Berichtszeit noch in Behandlung alle anderen blieben ge sund 3 mußten revakziniert werden Von den 105 nicht geimpften der bereits tuber kulinpositiven Schulerinnen hatten 6 Monate bis 12 Jahre nach der Exposition 9 eine postprimare Tuberkulose durchgemacht Bei den ehemals nicht geimpften tuberkulin negativen Schulerinnen von denen 36 der 94 exponierten eine pulmonale Infektion bekommen hatten waren indessen 14 postprimare Tuberkuloseformen aufgetreten Das sind 7mal mehr als in der Gruppe der BCG Impflinge

Das Ergebnis wird so gedeutet daß die BCG Impfung nicht nur einen Schutz gegen die primare Infektion und deren unmittelbare Folgen sondern auch gegen die sich daraus entwickelnde spate postprimare Tuberkulose verleiht

Von anderen Autoren — so auch von *Wallgren* (8) — wird ein Impfschutz gegen die späte postprimäre Tuberkulose nicht anerkannt, da man nicht annehmen konne daß die BCG-Impfung einen besseren Schutz gebe als die virulente Primarinfektion, die ja auch in der hier besprochenen tuberkulinpositiven Vergleichsgruppe vor der tertiaren Tuberkuloseform nicht geschutzt hatte Wenn man mit *Dahlstrom* (151) annimmt, daß die späte postprimare Tuberkulose haufig endogen durch Exazerbation alter postprimärer Fruhstreuungen erfolgt (die logischerweise bei virulent Primarinfizierten in starkerer Ausdehnung vorhanden sein

konnten als bei den BCG-Vakzinierten), so wäre ein Schutz doch denkbar. Er hat sich jedoch trotz der schönen Soldatenuntersuchungen *Dahlströms* bislang nicht beweisen lassen.

Ein ähnliches *Schülerexperiment* wurde von *Henkel* beobachtet. In einer Schulklasse waren 19 Schüler ein halbes Jahr nach der BCG-Impfung gleichzeitig mit 19 nichtgeimpften tuberkulinnegativen Klassenkameraden der Tuberkuloseinfektion durch einen 13jährigen Mitschüler ausgesetzt. Bei der Schuluntersuchung reagierten alle vorher tuberkulinnegativen Schüler positiv und 10 davon waren an einer Primärinfektion erkrankt. Dagegen blieben die BCG-geimpften Mitschüler nach $^3/_4$jähriger Beobachtung gesund.

Eine Studie über den *Impfschutz bei Säuglingen aus Tuberkulosemilieu* wurde von *Rosenthal* in Chicago durchgeführt. Die intradomizilare Infektionsquelle wurde durch Sputum- und Röntgenbeurteilung kontrolliert.

Hatte die Mutter eine ansteckungsfähige Tuberkulose, so wurde ihr Neugeborenes post partum 3 Monate lang isoliert, danach BCG-geimpft und durchschnittlich 6 Wochen später nach Hause entlassen. War der Vater krank, so wurde das Kind bald nach der Geburt geimpft, ebenfalls 6 Wochen isoliert und nach positiver Tuberkulinreaktion nach Hause entlassen.

Die Kinder wurden halbjährlich durch Tuberkulinprobe und Röntgenuntersuchung kontrolliert; die beobachteten Kinder aus Tuberkulosemilieu unter Berücksichtigung gleichartiger Verteilung der Schweregrade von Infektions- und Lebensbedingungen in zwei Gruppen aufgeteilt: 139 wurden durch Multipunktur BCG-geimpft, 128 ebenso exponierte neugeborene Kinder blieben als Kontrollen ungeimpft.

Alle Säuglinge reagierten nach der BCG-Impfung tuberkulinpositiv und blieben es während $5^1/_2$jähriger Beobachtung. In dieser Zeit wurden 57,6% der vorher tuberkulinnegativen Kontrollen tuberkulinpositiv; damit ist die Stärke der Exposition gekennzeichnet.

Das *Gesamtergebnis* stützt sich auf kleine, aber bemerkenswerte Zahlen: 1 geimpftes Kind bekam ein schnell verkalkendes Infiltrat, bei 2 anderen Kindern wurden ohne Erkrankung Kalkherde in der Lunge nachgewiesen. Dagegen erwarben 6 der Kontrollkinder eine Tuberkulose, 4 davon benötigten Krankenhausbehandlung, von denen 3 verstarben.

Einen Impfschutz läßt auch die Feststellung von *Dannenbaum* aus Braunschweig (155) erkennen, daß bei regelmäßiger Kontrolle von 248 BCG-geimpften Säuglingen keiner erkrankte, obwohl keine Vergleichszahlen von tuberkulinnegativen, nicht geimpften Kontrollen vorliegen. Es ist aber unwahrscheinlich, daß dieser Erfolg allein auf hygienische Maßnahmen zurückzuführen ist.

Bedeutungsvoll erscheint uns das Ergebnis von *Nachuntersuchungen bei Kindern aus Tuberkulosemilieu*, die *Genz* 1955/1956 in Berlin durchführte. Die Säuglinge stammten aus Wohngemeinschaften, in denen ein ansteckungsfähiger Tuberkulosekranker lebte. Sie wurden zwecks Isolierung und BCG-Impfung in die Klinik aufgenommen und erst nach eingetretener Tuberkulinallergie nach Hause entlassen. Von 706 Kindern konnten $1^1/_2$ bis $7^1/_2$ Jahre nach erfolgter BCG-Impfung 649 nachuntersucht werden. Bei 10 fand sich eine einwandfreie Tuberkulose, von denen 5 einer stationären Behandlung zugeführt werden mußten. 12 Impflinge wurden als Verdachtsfälle registriert und bei 627 waren trotz erheblicher Exposition keine Anzeichen einer tuberkulösen Superinfektion gegeben (156).

Eine zahlenmäßig kleinere Kontrollgruppe von 289 nicht geimpften Geschwistern ist aus den Kindern derselben Familien als Vergleichsgruppe dagegengestellt worden. 38 davon *wurden tuberkulinempfindlich* ohne daß eine Erkrankung nachweisbar war 136 (!) erkrankten jedoch an Tuberkulose 9 davon an einer tuberkulösen Meningitis der 5 Kinder erlagen Als eindrucksvolles *Gesamtergebnis* ist festzuhalten daß in den selben Familien jedes 2 der nicht geimpften exponierten Kinder dagegen nur jedes 29 der BCG-geimpften an einer Tuberkulose erkrankte

Impfschutz in Gemeinschaften ohne bekannte Infektionsquelle

Von den aus dem In und Ausland in größerer Anzahl vorliegenden *Nachunter suchungen BCG geimpfter Kinder und Erwachsener* in verschiedenen Alters und Berufsgruppen sollen nur wenige herausgegriffen werden die einen Superinfektions schutz durch die BCG Impfung nachweisen können

Zunächst sind die beachtenswerten Untersuchungen von *Aronson* u Mitarb (157) zu nennen In 5 verschiedenen Distrikten der Vereinigten Staaten wurden 1936—1937 1551 *Indianer im Alter unter 1 bis 19 Jahren BCG geimpft und im Vergleich zu 1457* gleichaltrigen tuberkulinnegativen und nicht geimpften Personen 9—11 Jahre lang durch jährliche Tuberkulin und Röntgenkontrollen verfolgt. Die tuberkulinnegativen Kontrollen hatten anstatt BCG Impfstoff physiologische Kochsalzlösung als Leerimpfung intrakutan erhalten Bei der Impfung wurden 0 1 bzw 0 15 mg BCG intrakutan in jiziert *Die Ergebnisse der Röntgenkontrollen* sind in der folgenden Tabelle 4 nach den Angaben von *Stein* und *Aronson* auszugsweise zusammengestellt

Tabelle 4 Lungentuberkulose nach Röntgenbefunden von *Stein* und *Aronson* bei BCG geimpften und tuberkulinnegativen leergeimpften Indianern (Kontrollen)

Art der Lungentuberkulose	BCG-Gruppe		Kontrollen	
	Zahl	%	*Zahl*	%
Primärtuberkulose	40	2 60	141	9 72
Miliartuberkulose	0	0	10	0 68
Pleuritis	10	0 65	33	2.28
Verkalkung	84	5 45	82	5 65
Verdacht auf Primärtuberkulose	16	1 04	27	1 86
Verdacht auf Reinfektion	16	1 04	25	1 72
ohne Lungenbefund	*1284*	*83 32*	*998*	*68 80*

Die Fortführung der Morbiditätsstudie über 9—11 Jahre läßt den Unterschied in der Häufigkeit von Lungentuberkulose zwischen geimpften und nicht geimpften Kon trollen bis zu 9 Jahren nach der Schutzimpfung deutlich erkennen Im 10 und 11 Jahr war die Zahl der *Nachkontrollen relativ gering Eine Kurvendarstellung der Häufig* keit röntgenologisch festgestellter Lungenerkrankungen in den einzelnen Beob achtungsjahren entnehmen wir der oben genannten Arbeit *(Abb 9) Dazu ist zu* sagen daß sich der Unterschied am stärksten in der *Häufigkeit der Primärtuberkulose* zeigt Auch der sogenannte Reinfektionstyp soll bei den *BCG* Geimpften wesentlich seltener vorkommen als bei den Kontrollen ebenfalls die tuberkulöse Pleuritis Die *Sterblichkeit* an Tuberkulose war bei den geimpften gegenüber den nicht geimpften Personen im Verhältnis 1 7 reduziert

Als weiterer Beitrag zur Feststellung des Morbiditats und Mortalitatsverhaltnisses zwischen BCG geimpften und tuberkulinnegativen nicht geimpften Menschen sind die Untersuchungen von *Heimbeck* aus Norwegen zu nennen Er impfte 1927 *Schwesternschulerinnen* anfangs subkutan spater intrakutan mit *Calmette* Bakterien und gab nach 20jahriger Beobachtungszeit einen abschließenden Bericht *Die Tuberkulosemorbidität wie die Mortalitat* waren auch hier bei den BCG-geimpften 6 *bis 7fach niedriger* als bei den nicht geimpften tuberkulin negativen erwartungsgemaß nicht gegenuber den von Anfang an tuberkulin positiven Schwestern

Ein ebenfalls gunstiges Ergebnis der BCG Impfung laßt die in London vom Medical Research Council durchgefuhrte Versuchsserie bei 14 bis 15jahrigen *vor der Schulentlassung stehenden Schulern* erkennen die wir Seite 111 beschrieben haben

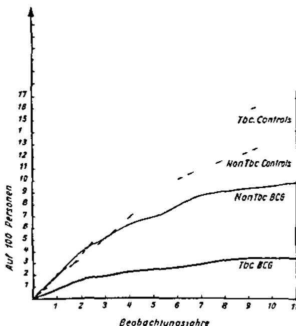


Abb 9 Lungentuberkulose bei BCG geimpften und nicht geimpften Indianern *(Aronson)*

Abschließend soll noch die *Soldatenstatistik* von *Dahlstrom* und *Difs* (159 160) genannt sein da sie von einem recht einheitlichen und gut kontrollierbaren Kollektiv gewonnen werden konnte Die beiden Autoren studierten und verglichen die Tuberkulosemorbiditat und letalitat zwischen einer Gruppe von 36235 freiwillig geimpften und 25239 zur Kontrolle dienenden tuberkulinnegativen schwedischen Soldaten

In den ersten 5 Monaten nach der Impfung trat die *Primartuberkulose* bei den nichtgeimpften Soldaten 7mal haufiger auf als bei den geimpften fur die *Pleuritis tuberculosa* war das Verhaltnis 5 1 Auch nach mehr als einem Jahr war das gunstigere *Morbiditatsverhaltnis* bei den Geimpften deutlich Sogar die Anzahl postprimarer Lungentuberkulosen wurde im Verhaltnis 1 3 6 reduziert

Beachtenswert erscheinen auch in dieser Mitteilung die geringeren Zahlen an *Meningitis und Miliartuberkulose* in 3 Fallen (0 08‰) bei den Geimpften und in 13 Fallen (0 52‰) bei den nicht geimpften Kontrollen Hinzuzufugen ist daß in 2 Fallen die Tuberkuloseinfektion sicher im 3 Fall fraglich vor Eintreten des Impfschutzes erfolgte Die Tuberkulosesterblichkeit betrug bei den BCG Geimpften 0 50‰ bei den Nichtgeimpften 1 51‰

Als *positives Ergebnis* kann aus den vorliegenden Mitteilungen entnommen werden, daß die Haufigkeit der Primarinfektion und die fruhen postprimaren Tuberkuloseformen durch die BCG-Impfung deutlich zu reduzieren sind.

Die negativen Urteile

uber die BCG-Impfung wie die Tuberkuloseschutzimpfung uberhaupt werden verschiedenartig — haufig allerdings ohne eigene Untersuchungen dazu — begrundet.

Zunachst werden *Zweifel an Bestand oder Bedeutung eines erworbenen Schutzes durch die BCG-Impfung* geaußert oder ein Impfschutz uberhaupt geleugnet. Zu diesem Zwecke wird darauf hingewiesen, daß im Tierexperiment Tiere mit geringer naturlicher Resistenz trotz BCG-Impfung der virulenten Tuberkuloseinfektion erliegen.

Wir haben bereits in der Besprechung der Tierversuche hervorgehoben, daß die Tuberkuloseschutzimpfung eine Hemmung der Bakterien- und Tuberkuloseausbreitung bewirkt, ein absoluter Schutz jedoch nicht zu erreichen oder zu erwarten ist. Der zu vermittelnde Impfschutz kann die naturliche Resistenz eines Individuums nur *erganzen* und damit zur Eindammung oder auch Überwindung der Infektion beitragen.

Die Resistenz des Menschen kann jedoch konstitutionell bedingt relativ niedrig sein und unterliegt dispositionellen Schwankungen, die nicht vorauszusehen sind. Bei niedriger oder erniedrigter naturlicher Abwehrfahigkeit wie bei starker Exposition kann der zusatzliche Impfschutz wirksam werden und große Bedeutung erlangen. Das ist durch die vorliegenden Nachuntersuchungen an tuberkulosegefahrdeten Personen nachweisbar.

Es ist niemals behauptet worden, daß man durch die Tuberkuloseschutzimpfung auf andere wirksame Maßnahmen der Tuberkulosebekampfung verzichten konne. Eine Gefahr darin zu sehen, daß durch Überbewertung der Impfung auf die bewahrten Maßnahmen der Tuberkulosebekampfung verzichtet werden konnte, widerspricht den praktischen Erfahrungen.

An der erfolgreichen *Bekampfung der Tuberkulosemortalitat in Schweden* sind nach *Wallgren* (8) folgende Faktoren beteiligt:

1. die Erhohung der Resistenz durch biologische und sozialhygienische Bedingungen,
2. die Verzogerung des Infektionstermins in ein hoheres Alter durch Verminderung der Infektionsquellen und Aufklarung der Bevolkerung,
3. durch fruhere Diagnose und Behandlung der Erkrankung,
4. durch wirksamere Therapie,
5. durch die BCG-Impfung.

In Schweden wurden also BCG-Massenimpfungen bei gleichzeitigem Einsatz *aller* Bekampfungsmaßnahmen durchgefuhrt.

Die zitierten Untersuchungen werden wegen zu kleiner Zahl der Impflinge und wegen des dadurch geringen Aussagewertes kritisiert. Da die gunstigen Ergebnisse jedoch wiederholt statistisch eindeutig zum Ausdruck kommen, ist es unbillig, ihren Wert zu negieren. Die sauber belegten Ergebnisse der BCG-Impfung bei Indianern sind auch nicht damit abzutun, daß sie wegen geringerer Tuberkuloseresistenz der Indianer nicht fur Weiße gelten konnen, denn der BCG-Impfschutz ist doch zumindest fur die Indianer *bewiesen* worden!

Gegen die zitierten Untersuchungen die eine Schutzwirkung der BCG Impfung nachweisen wird immer wieder die Mitteilung von *Levine* u *Sackett* (161) genannt Die Autoren berichteten 1946 über zwei Vergleichsgruppen BCG geimpfter und nicht geimpfter Säuglinge in New York (uber 500) die sie 5 Jahre lang kontrollierten Die Sterblichkeit an Tuberkulose war in beiden Gruppen etwa gleich groß 1 4 bzw 1 51‰ Die Untersuchungen sind aber hinsichtlich der Beurteilung des Impfschutzes wertlos da die Kinder ohne die notwendige Isolierung vor und nach der Impfung (118) direkt in ein Tuberkulosemilieu zuruckgegeben wurden Über die Morbiditat in beiden Gruppen wurden leider keine Angaben gemacht (weitere Diskussion s [42])

Ein imponierendes Argument gegen die BCG-Impfung liegt in dem Hinweis daß die Tuberkulosesterblichkeit in den USA genauso zuruckgegangen sei wie in Skandinavien wo man in großem Umfang BCG geimpft hat (*Myers*) *Van Deinse* hat dagegengehalten daß dies wohl fur die Tuberkulosemortalitat jedoch nicht fur die Morbiditat zutreffen kann

Wenn *Myers* (162) aus seinen Erfahrungen etwa 3% primäre und postprimäre Tuberkulosen 97% spateren Tuberkuloseformen gegenuberstellt gegen die mit der BCG-Impfung kein Schutz zu erzielen sei so ist dann kein Argument gegen die BCG Impfung zu erkennen denn in d n 3% sind ja j ne gefahrlichen Kinderinfektionen enthalten gegen die ein Schutz unbedingt anzustreben ist Im ubrigen ist noch nicht geklart ob die BCG Impfung gegen die spate postprimare Tuberkulose wirksam ist

Gar nicht verstandlich ist aber *Myers* globales negatives Urteil uber die BCG Impfung nachdem er in Minnesota allein durch die klassischen Maßnahmen der Tuberkulosebekampfung gute Erfolge erzielte Nicht uberall auf der Welt sind die hygienischen Maßnahmen so schnell und wirksam durchfuhrbar wie es glucklicherweise in den USA und manchen anderen Staaten gelang Im Nachkriegseuropa (außer Skandinavien) entsprach der Tuberkulosedurchseuchungsgrad etwa dem in den USA vor 25 Jahren! Selbstverstandlich sollten auch in Europa alle Maßnahmen zur Tuberkulosebekampfung ausgebaut und eingesetzt werden

Man vergesse auch nicht daß 1955 die Zahl der offen Tuberkulosen in Indien auf 2½ Millionen geschatzt wurde und daß dort 3‰ der Bevolkerung an Tuberkulose sterben (!) mit anderen Worten daß in solchen Gebieten jede Waffe gegen die Tuberkulose eingesetzt werden muß

Als weiteres Gegenargument wird die *Gefahrlichkeit der BCG Impfung* genannt Hierzu wird auf die Ergebnisse der Dissoziationsversuche und auf die *Pathogenitat* des BCG fur den Goldhamster hingewiesen Wahrend die Deutung der zitierten Versuchsergebnisse als widerlegt gelten kann ist noch keine endgultige Bestatigung oder Ablehnung der Versuche *Vorwalds* (5) uber die Tuberkuloseerkrankung von silikotischen Meerschweinchen nach BCG Injektion moglich Da die BCG-Impfung jedoch nur bei gesunden Personen erfolgen soll und sonstige Schadigungen im Tierversuch durch viele chemische und physikalische Einflusse wie durch verschiedenartige Infektionen nicht eintrat sollten die Versuche nicht uberbewertet jedoch ad notam genommen werden

Anders steht es mit den *Schaden beim Menschen* In gewissem Prozentsatz treten an der BCG Impfstelle Ulzera mit Narbenfolge auf Diese ortlichen Reaktionen sind durch rite durchgefuhrte Impfung und ihre Altersindikation zu reduzieren Nach Impfungen im Neugeborenenalter bei Jugendlichen und Erwachsenen haben wir kaum unangenehme Nebenwirkungen beobachtet Ernst zu nehmen sind dagegen die beschriebenen Falle von ausgedehnter Lymphknoten und Knochentuberkulose

wie die 4 BCG Impfungen mit Todesfolge So tragisch diese Einzelfalle sind darf man jedoch nicht vergessen daß bei jeder Impfung ein Risiko besteht Bei der BCG-Impfung ist es so gering daß es in Anbetracht der vielen Millionen komplikationslos verlaufenden Impfungen nicht als gewichtiges Gegenargument gelten kann zumal es sich bei den Geschadigten um abnorm reagierende und teilweise schon vorher als krank zu erkennende Personen handelte

Der Verlust der Tuberkulindiagnostik wird ebenfalls gegen die BCG Impfung ins Feld gefuhrt Im allgemeinen darf man im Verdachtsfalle sagen daß bei fraglich exponierten oder infizierten BCG geimpften Patienten eher andere Erkrankungen als eine Tuberkulose vorliegen durften (*Kleinschmidt* 118) Eine Abklarung ist in der Regel durch klinische Untersuchungen (einschließlich Sputum oder Magenspulwasser) sowie Rontgendiagnostik ohne Schwierigkeiten moglich

BCG-Tuberkulin hat sich uns zur Klarung der Differentialdiagnose positive Tuberkulin reaktion durch Impfung oder durch virulente Infektion nicht bewahrt

Manchmal kann die Hohe der *Tuberkulinempfindlichkeit* differentialdiagnostisch brauch bar sein Eine niedrige Tuberkulinempfindlichkeit (100 TE) spricht fur eine Impfallergie (Ausnahmen s S 128) ihr Anstieg fur eine erfolgte virulente Superinfektion

Indikation, Organisation und Gegenindikation

Eine *Indikation* zur Tuberkuloseschutzimpfung ist zunachst fur alle tuberkulin negativen Personen gegeben die einer bekannten *Tuberkuloseansteckungsgefahr aus gesetzt* sind Hierzu gehoren Kinder und Erwachsene in deren Wohngemeinschaft oder Familien sich ein Tuberkulosekranker befindet dessen Tuberkulose — offen oder geschlossen — noch aktiv ist Ferner sind besonders gefahrdet Personen in Heilberufen (Pflegepersonal Ärzte und Studenten) und in Kasernengemeinschaft lebende Soldaten Da noch viele Tuberkuloseinfektionen durch *unbekannte* Infektions quellen erfolgen ist — anders als unter den gunstigeren Verhaltnissen in Schweden und den USA z B — hierzulande praktisch jeder Mensch der Moglichkeit einer Tuber kuloseinfektion ausgesetzt

Daher ist hier die *BCG Impfung der Neugeborenen* noch unbedingt zu empfehlen Nicht nur der fruh erworbene Impfschutz sondern auch die Erleichterung der Impf maßnahme durch den Wegfall der Tuberkulinvortestung wie die selten zu erwarten den Nebenwirkungen geben der BCG Impfung beim Neugeborenen (und Saugling bis zu 6 Wochen) den Vorzug Nach den bekannten Impfergebnissen ist zu erwarten daß der vom Saugling erworbene Impfschutz bis zum Schulbeginn anhalt

Eine Wiederimpfung von Schulanfangern die indessen tuberkulinnegativ reagieren wird selten erforderlich sein Fur die *Massenimpfung von Schulkindern* treten wir nicht ein da die Tuberkuloseabwehr in diesem Alter besonders gunstig ist und andererseits die Impfulzera bei Schulkindern relativ haufig sind Werden im Schulalter BCG Impfungen durchgefuhrt so sollte das nach den Erfahrungen in Nordrhein Westfalen mittels Multipunktur geschehen

Die BCG Impfung der wieder oder noch tuberkulinnegativ reagierenden *Schul abganger* ist unbedingt anzuraten Sie benotigen den zusatzlichen Impfschutz bevor sie durch Beruf und spateren Wehrdienst starker tuberkuloseexponiert sind

Als nachstfolgende Altersindikation ist die Impfung der bei der Musterung tuber

wie die 4 BCG Impfungen mit Todesfolge So tragisch diese Einzelfalle sind darf man jedoch nicht vergessen daß bei jeder Impfung ein Risiko besteht Bei der BCG Impfung ist es so gering daß es in Anbetracht der vielen Millionen komplikationslos verlaufenden Impfungen nicht als gewichtiges Gegenargument gelten kann zumal es sich bei den Geschadigten um abnorm reagierende und teilweise schon vorher als krank zu erkennende Personen handelte

Der Verlust der Tuberkulindiagnostik wird ebenfalls gegen die BCG Impfung ins Feld gefuhrt Im allgemeinen darf man im Verdachtsfalle sagen daß bei fraglich exponierten oder infizierten BCG geimpften Patienten eher andere Erkrankungen als eine Tuberkulose vorliegen durften (*Kleinschmidt* 118) Eine Abklarung ist in der Regel durch klinische Untersuchungen (einschließlich Sputum oder Magenspulwasser) sowie Rontgendiagnostik ohne Schwierigkeiten moglich

BCG-Tuberkulin hat sich uns zur Klarung der Differentialdiagnose positive Tuberkulin reaktion durch Impfung oder durch virulente Infektion nicht bewahrt

Manchmal kann die Hohe der *Tuberkulinempfindlichkeit* differentialdiagnostisch brauch bar sein Eine niedrige Tuberkulinempfindlichkeit (100 TE) spricht fur eine Impfallergie (Ausnahmen s S 128) ihr Anstieg fur eine erfolgte virulente Superinfektion

Indikation, Organisation und Gegenindikation

Eine *Indikation* zur Tuberkuloseschutzimpfung ist zunachst fur alle tuberkulin negativen Personen gegeben die einer bekannten *Tuberkuloseansteckungsgefahr aus gesetzt* sind. Hierzu gehoren Kinder und Erwachsene in deren Wohngemeinschaft oder Familien sich ein Tuberkulosekranker befindet dessen Tuberkulose — offen oder „geschlossen — noch aktiv ist Ferner sind besonders gefahrdet Personen in Heilberufen (Pflegepersonal Ärzte und Studenten) und in Kasernengemeinschaft lebende Soldaten Da noch viele Tuberkuloseinfektionen durch *unbekannte* Infektions quellen erfolgen ist — anders als unter den gunstigeren Verhaltnissen in Schweden und den USA z B — hierzulande praktisch jeder Mensch der Moglichkeit einer Tuber kuloseinfektion ausgesetzt

Daher ist hier die *BCG-Impfung der Neugeborenen* noch unbedingt zu empfehlen Nicht nur der fruh erworbene Impfschutz sondern auch die Erleichterung der Impf maßnahme durch den Wegfall der Tuberkulinvortestung wie die selten zu erwarten den Nebenwirkungen geben der BCG Impfung beim Neugeborenen (und Saugling bis zu 6 Wochen) den Vorzug Nach den bekannten Impfergebnissen ist zu erwarten daß der vom Saugling erworbene Impfschutz bis zum Schulbeginn anhalt

Eine Wiederimpfung von Schulanfangern die indessen tuberkulinnegativ reagieren, wird selten erforderlich sein Fur die *Massenimpfung von Schulkindern* treten wir nicht ein da die Tuberkuloseabwehr in diesem Alter besonders gunstig ist und andererseits die Impfulzera bei Schulkindern relativ haufig sind Werden im Schulalter BCG Impfungen durchgefuhrt so sollte das nach den Erfahrungen in Nordrhein Westfalen mittels Multipunktur geschehen

Die BCG Impfung der wieder oder noch tuberkulinnegativ reagierenden *Schul abganger* ist unbedingt anzuraten Sie benotigen den zusatzlichen Impfschutz bevor sie durch Beruf und spateren Wehrdienst starker tuberkuloseexponiert sind

Als nachstfolgende Altersindikation ist die Impfung der bei der Musterung tuber

wie die 4 BCG Impfungen mit Todesfolge So tragisch diese Einzelfalle sind darf man jedoch nicht vergessen daß bei jeder Impfung ein Risiko besteht Bei der BCG Impfung ist es so gering daß es in Anbetracht der vielen Millionen komplikationslos verlaufenden Impfungen nicht als gewichtiges Gegenargument gelten kann zumal es sich bei den Geschadigten um abnorm reagierende und teilweise schon vorher als krank zu erkennende Personen handelte

Der Verlust der Tuberkulindiagnostik wird ebenfalls gegen die BCG Impfung ins Feld gefuhrt Im allgemeinen darf man im Verdachtsfalle sagen daß bei fraglich exponierten oder infizierten BCG-geimpften Patienten eher andere Erkrankungen als eine Tuberkulose vorliegen durften (*Kleinschmidt* 118) Eine Abklarung ist in der Regel durch klinische Untersuchungen (einschließlich Sputum oder Magenspulwasser) sowie Rontgendiagnostik ohne Schwierigkeiten moglich

BCG-Tuberkulin hat sich uns zur Klarung der Differentialdiagnose positive Tuberkulinreaktion durch Impfung oder durch virulente Infektion nicht bewahrt

Manchmal kann die Hohe der *Tuberkulinempfindlichkeit* differentialdiagnostisch brauchbar sein Eine niedrige Tuberkulinempfindlichkeit (100 TE) spricht fur eine Impfallergie (Ausnahmen s S 128) ihr Anstieg fur eine erfolgte virulente Superinfektion

Indikation, Organisation und Gegenindikation

Eine *Indikation* zur Tuberkuloseschutzimpfung ist zunachst fur alle tuberkulinnegativen Personen gegeben die einer bekannten *Tuberkuloseansteckungsgefahr ausgesetzt* sind Hierzu gehoren Kinder und Erwachsene in deren Wohngemeinschaft oder Familien sich ein Tuberkulosekranker befindet dessen Tuberkulose — offen oder geschlossen — noch aktiv ist Ferner sind besonders gefahrdet Personen in Heilberufen (Pflegepersonal Arzte und Studenten) und in Kasernengemeinschaft lebende Soldaten Da noch viele Tuberkuloseinfektionen durch *unbekannte* Infektionsquellen erfolgen ist — anders als unter den gunstigeren Verhaltnissen in Schweden und den USA z B — hierzulande praktisch jeder Mensch der Moglichkeit einer Tuberkuloseinfektion ausgesetzt

Daher ist hier die *BCG-Impfung der Neugeborenen* noch unbedingt zu empfehlen Nicht nur der fruh erworbene Impfschutz sondern auch die Erleichterung der Impfmaßnahme durch den Wegfall der Tuberkulinvortestung wie die selten zu erwartenden Nebenwirkungen geben der BCG Impfung beim Neugeborenen (und Saugling bis zu 6 Wochen) den Vorzug Nach den bekannten Impfergebnissen ist zu erwarten daß der vom Saugling erworbene Impfschutz bis zum Schulbeginn anhalt

Eine Wiederimpfung von Schulanfangern die indessen tuberkulinnegativ reagieren wird selten erforderlich sein Fur die *Massenimpfung von Schulkindern* treten wir nicht ein da die Tuberkuloseabwehr in diesem Alter besonders gunstig ist und andererseits die Impfulzera bei Schulkindern relativ haufig sind Werden im Schulalter BCG Impfungen durchgefuhrt so sollte das nach den Erfahrungen in Nordrhein Westfalen mittels Multipunktur geschehen

Die BCG-Impfung der wieder oder noch tuberkulinnegativ reagierenden *Schulabganger* ist unbedingt anzuraten Sie benotigen den zusatzlichen Impfschutz bevor sie durch Beruf und spateren Wehrdienst starker tuberkuloseexponiert sind

Als nachstfolgende Altersindikation ist die Impfung der bei der Musterung tuber

wie die 4 BCG-Impfungen mit Todesfolge So tragisch diese Einzelfalle sind darf man jedoch nicht vergessen daß bei jeder Impfung ein Risiko besteht Bei der BCG Impfung ist es so gering daß es in Anbetracht der vielen Millionen komplikationslos verlaufenden Impfungen nicht als gewichtiges Gegenargument gelten kann zumal es sich bei den Geschadigten um abnorm reagierende und teilweise schon vorher als krank zu erkennende Personen handelte

Der Verlust der Tuberkulindiagnostik wird ebenfalls gegen die BCG Impfung ins Feld gefuhrt Im allgemeinen darf man im Verdachtsfalle sagen daß bei fraglich exponierten oder infizierten BCG-geimpften Patienten eher andere Erkrankungen als eine Tuberkulose vorliegen durften (*Kleinschmidt* 118) Eine Abklarung ist in der Regel durch klinische Untersuchungen (einschließlich Sputum oder Magenspulwasser) sowie Rontgendiagnostik ohne Schwierigkeiten moglich

BCG-Tuberkulin hat sich uns zur Klarung der Differentialdiagnose positive Tuberkulin reaktion durch Impfung oder durch virulente Infektion nicht bewahrt

Manchmal kann die Hohe der *Tuberkulinempfindlichkeit* differentialdiagnostisch brauch bar sein Eine niedrige Tuberkulinempfindlichkeit (100 TE) spricht fur eine Impfallergie (Ausnahmen s S 128) ihr Anstieg fur eine erfolgte virulente Superinfektion

Indikation, Organisation und Gegenindikation

Eine *Indikation* zur Tuberkuloseschutzimpfung ist zunachst fur alle tuberkulin negativen Personen gegeben die einer bekannten *Tuberkuloseansteckungsgefahr aus gesetzt* sind Hierzu gehoren Kinder und Erwachsene in deren Wohngemeinschaft oder Familien sich ein Tuberkulosekranker befindet dessen Tuberkulose — offen oder geschlossen — noch aktiv ist Ferner sind besonders gefahrdet Personen in Heilberufen (Pflegepersonal Arzte und Studenten) und in Kasernengemeinschaft lebende Soldaten. Da noch viele Tuberkuloseinfektionen durch *unbekannte* Infektions quellen erfolgen ist — anders als unter den gunstigeren Verhaltnissen in Schweden und den USA z B — hierzulande praktisch jeder Mensch der Moglichkeit einer Tuber kuloseinfektion ausgesetzt

Daher ist hier die *BCG-Impfung der Neugeborenen* noch unbedingt zu empfehlen Nicht nur der fruh erworbene Impfschutz sondern auch die Erleichterung der Impf maßnahme durch den Wegfall der Tuberkulinvortestung wie die selten zu erwarten den Nebenwirkungen geben der BCG Impfung beim Neugeborenen (und Saugling bis zu 6 Wochen) den Vorzug Nach den bekannten Impfergebnissen ist zu erwarten daß der vom Saugling erworbene Impfschutz bis zum Schulbeginn anhalt

Eine Wiederimpfung von Schulanfangern die indessen tuberkulinnegativ reagieren wird selten erforderlich sein Fur die *Massenimpfung von Schulkindern* treten wir nicht ein da die Tuberkuloseabwehr in diesem Alter besonders gunstig ist und andererseits die Impfulzera bei Schulkindern relativ haufig sind Werden im Schulalter BCG Impfungen durchgefuhrt so sollte das nach den Erfahrungen in Nordrhein Westfalen mittels Multipunktur geschehen

Die BCG Impfung der wieder oder noch tuberkulinnegativ reagierenden *Schul abganger* ist unbedingt anzuraten Sie benotigen den zusatzlichen Impfschutz bevor sie durch Beruf und spateren Wehrdienst starker tuberkuloseexponiert sind

Als nachstfolgende Altersindikation ist die Impfung der bei der Musterung tuber

wie die 4 BCG Impfungen mit Todesfolge So tragisch diese Einzelfalle sind darf man jedoch nicht vergessen daß bei jeder Impfung ein Risiko besteht Bei der BCG Impfung ist es so gering daß es in Anbetracht der vielen Millionen komplikationslos verlaufenden Impfungen nicht als gewichtiges Gegenargument gelten kann zumal es sich bei den Geschadigten um abnorm reagierende und teilweise schon vorher als krank zu erkennende Personen handelte

Der Verlust der Tuberkulindiagnostik wird ebenfalls gegen die BCG Impfung ins Feld gefuhrt Im allgemeinen darf man im Verdachtsfalle sagen daß bei fraglich exponierten oder infizierten BCG-geimpften Patienten eher andere Erkrankungen als eine Tuberkulose vorliegen durften (*Kleinschmidt 118*) Eine Abklarung ist in der Regel durch klinische Untersuchungen (einschließlich Sputum oder Magenspulwasser) sowie Rontgendiagnostik ohne Schwierigkeiten moglich

BCG-Tuberkulin hat sich uns zur Klarung der Differentialdiagnose positive Tuberkulin reaktion durch Impfung oder durch virulente Infektion nicht bewahrt

Manchmal kann die Hohe der *Tuberkulinempfindlichkeit* differentialdiagnostisch brauch bar sein. Eine niedrige Tuberkulinempfindlichkeit (100 TE) spricht fur eine Impfallergie (Ausnahmen s S 128) ihr Anstieg fur eine erfolgte virulente Superinfektion

Indikation, Organisation und Gegenindikation

Eine *Indikation* zur Tuberkuloseschutzimpfung ist zunachst fur alle tuberkulin negativen Personen gegeben die einer bekannten *Tuberkuloseansteckungsgefahr aus gesetzt* sind Hierzu gehoren Kinder und Erwachsene in deren Wohngemeinschaft oder Familien sich ein Tuberkulosekranker befindet dessen Tuberkulose — offen" oder geschlossen — noch aktiv ist Ferner sind besonders gefahrdet Personen in Heilberufen (Pflegepersonal Arzte und Studenten) und in Kasernengemeinschaft lebende Soldaten Da noch viele Tuberkuloseinfektionen durch *unbekannte* Infektions quellen erfolgen ist — anders als unter den gunstigeren Verhaltnissen in Schweden und den USA z B — hierzulande praktisch jeder Mensch der Moglichkeit einer Tuber kuloseinfektion ausgesetzt

Daher ist hier die *BCG Impfung der Neugeborenen* noch unbedingt zu empfehlen Nicht nur der fruh erworbene Impfschutz sondern auch die Erleichterung der Impf maßnahme durch den Wegfall der Tuberkulinvortestung wie die selten zu erwarten den Nebenwirkungen geben der BCG Impfung beim Neugeborenen (und Saugling bis zu 6 Wochen) den Vorzug Nach den bekannten Impfergebnissen ist zu erwarten daß der vom Saugling erworbene Impfschutz bis zum Schulbeginn anhalt

Eine Wiederimpfung von Schulanfangern die indessen tuberkulinnegativ reagieren *wird selten erforderlich sein* Fur die *Massenimpfung von Schulkindern* treten wir nicht ein da die Tuberkuloseabwehr in diesem Alter besonders gunstig ist und andererseits die Impfulzera bei Schulkindern relativ haufig sind Werden im Schulalter *BCG Impfungen durchgefuhrt so sollte das nach den Erfahrungen* in Nordrhein Westfalen mittels Multipunktur geschehen

Die BCG Impfung der wieder oder noch tuberkulinnegativ reagierenden *Schul abganger* ist unbedingt anzuraten Sie benotigen den zusatzlichen Impfschutz bevor sie durch Beruf und spateren Wehrdienst starker tuberkuloseexponiert sind

Als nächstfolgende Altersindikation ist die Impfung der bei der Musterung tuber

kulinnegativ reagierenden *Militärdienstpflichtigen* mindestens 6 Wochen *vor* Einzug in die Kaserne zu empfehlen

Die *Organisation* der BCG-Impfung liegt in manchen Ländern in der Hand des Staates Impfgesetze und Verordnungen regeln hier die für Alters oder Berufs gruppen obligatorische oder empfohlene Impfung (Frankreich Finnland, Holland Island Italien Jugoslawien Norwegen Ostdeutschland, Schweden Brasilien Japan Paraguay Syrien) Weitere Staaten (Argentinien Bolivien Costarica, Danemark, Polen Indien) bereiten Verordnungen uber die Durchfuhrung der BCG-Impfung vor (163)

In der Deutschen Bundesrepublik ist die BCG-Impfung *freiwillig* Sie wird wohl in manchen Landern staatlich unterstutzt, die Organisation von Impfzentralen ist jedoch der privaten Initiative uberlassen Hinweise fur die Organisation und Durchfuhrung enthalten die „Richtlinien fur die Tuberkuloseschutzimpfung mit BCG" vom Deut schen Zentralkomitee zur Bekampfung der Tuberkulose

BCG-Impfung und Tuberkulinproben durfen bei Minderjahrigen nur mit (schrift licher) *Einverstandniserklarung* der Eltern oder ihrer Stellvertreter vorgenommen werden. Der Impfling bzw Erzieher muß uber die mogliche Schutzwirkung und even tuelle Nebenwirkungen der BCG-Impfung unterrichtet werden. Da die BCG-Impfung nur bei gesunden Personen durchgefuhrt werden darf muß sich der Impfarzt vor der Impfung vom Gesundheitszustand des Impflings uberzeugen. Die durchgefuhrte Impfung ist durch einen *Impfausweis* zu bescheinigen.

Impfberechtigt ist jeder approbierte Arzt Es sollten jedoch nur solche Ärzte die BCG-Impfung durchfuhren die einen einfuhrenden Kurs in einer Impfzentrale absolviert haben bzw die Technik und Grundlagen der Impfung beherrschen. Die er folgte Impfung des Neugeborenen wird zwecks Ausschluß einer fur ihn gegebenen Ansteckungsmoglichkeit im Milieu dem zustandigen Gesundheitsamt (Tuberkulosefursorge) sogleich gemeldet. Dadurch ist auch die zahlenmaßige Erfassung der BCG-Geimpften moglich. Desgleichen sind eventuell auftretende Impfkomplikationen sofort dem Gesundheitsamt mitzuteilen das gegebenenfalls klinische rontgenologische oder bakteriologische Untersuchungen veranlassen kann.

Die Bezahlung der in der Impfzentrale kostenlosen BCG-Impfung ist in den Landern der Bundesrepublik verschieden geregelt oder vorgeschlagen worden.

Als Gegenindikation gegen die BCG-Impfung sind folgende Ereignisse und Fest stellungen anzusehen

1 Eine bereits durchgemachte Tuberkuloseinfektion.
2 Fruhgeborene die noch nicht 3000 g Gewicht erreicht haben
3 Krankheiten jeder Art (Ausnahmen s u.)
4 Rekonvaleszenz (4 Wochen nach Erkrankung)
5 Regionale epidemische Erkrankungen mit Ansteckungsgefahr (meistens aus zunehmen junge Sauglinge)
6 In den letzten 4 Wochen vorangegangene andere Impfungen

Die BCG-Impfung in der praallergischen Phase einer Tuberkuloseinfektion ist durch eine ausreichende Tuberkulinvorprufung die besprochenen Isolierungsmaßnahmen fur Sauglinge und die Rontgenkontrolle tuberkuloseexponierter Kinder Jugendlicher und Erwachsener weitgehend auszuschließen

Nach der *BCG-Impfung eines bereits tuberkuloseinfi zierten Individuums* kann am Impfort als Ausdruck der Tuberkelbakterienallergie ein *Koch*sches Phanomen entstehen. Außer der

ortlichen hyperergischen Reaktion konnen auch Allgemeinreaktionen auftreten Fieber Erythema nodosum Iridozyklitis Konjunktivitis phlyktaenulosa Provokation bestehender Tuberkulose und Herdreaktionen sind als Folge der BCG Impfung von tuberkulinpositiven Personen beschrieben worden andererseits wurde sogar von einer therapeutischen Wirkung der BCG Impfung bei aktiver Tuberkulose berichtet Wir konnen bei den heute verfugbaren therapeutischen Moglichkeiten eine solche Maßnahme nicht empfehlen

Demgegenuber scheint keine Forderung einer in der praallergischen Phase der BCG-Impfung stattfindenden virulenten Tuberkuloseinfektion einzutreten Selbstverstandlich muß man eine solche Infektion tunlichst vermeiden um des Impfschutzes sicher sein zu konnen und die BCG Impfung nicht zu diskreditieren

Infektionen jeder Art und Lokalisation stellen eine absolute Gegenindikation gegen die BCG Impfung dar Dasselbe gilt fur entzundliche Organ und Hautkrankheiten sowie Blutungsubel Dagegen soll das Ekzema infantum gunstig durch die BCG Impfung beeinflußt werden was wir aus eigener Erfahrung nicht bestatigen konnen Patienten mit nicht entzundlichen kompensierten Herzkrankheiten und gut eingestellte Diabetiker konnen geimpft werden

Nach uberstandener Krankheit ist eine vierwochige *Rekonvaleszenz* nach Schwinden der klinischen Krankheitszeichen bis zur Durchfuhrung der BCG Impfung abzuwarten Herrscht eine *epidemische Krankheit* in der naheren Umgebung so sollte der Impftermin verschoben werden in den Monaten Juli bis September vermeiden wir moglichst alle Impfungen Junge Sauglinge bilden hiervon eine Ausnahme soweit sie durch mutterliche Antikorper gegen die betreffende Infektionskrankheit (wie Masern Roteln Mumps und Poliomyelitis wahrscheinlich) geschutzt sind

Andere Impfungen konnen — wie man tierexperimentell nachgewiesen hat — die Tuberkuloseinfektion so auch moglicherweise die BCG Impfreaktion beeinflussen Das Intervall zwischen letzter Impfung und BCG Impfung sollte daher mindestens 4 moglichst 6 Wochen nach erfolgter Tuberkuloseschutzimpfung bis zur nachstfolgenden Impfaktion 3 Monate betragen

Zusammenfassung

Die Tuberkuloseschutzimpfung kommt nur fur gesunde Neugeborene und tuberkulinnegative Kinder Jugendliche und Erwachsene in Frage Jenseits des Neugeborenenalters (6 Wochen) ist auf die besprochene *Tuberkulinvorprufung* zu achten Nach der Perkutanprobe erfolgt die Intrakutanprobe mit 1 1000 und evtl 1 100 verdunntem Alttuberkulin Bei Reihenuntersuchungen kann an die negative Perkutanprobe die Intrakutanprobe mit 50 TE (1 200) angeschlossen werden

Von den verschiedenen Impfverfahren mit abgetoteten oder lebenden Tuberkelbakterien bzw ihren antigenen Bestandteilen hat die BCG-Impfung bislang die großte Bedeutung erlangt Daß sie eines Tages durch ein anderes Impfbakterium oder eine wirksamere antigene Substanz ersetzt wird oder daß infolge durchfuhrbarer Chemoprophylaxe bzw die Erfolge der Tuberkulosebekampfung uberhaupt auf eine Schutzimpfung verzichtet werden kann halten wir fur moglich und erstrebenswert Solange aber keine bessere Methode zur Hand und die Tuberkulosesituation so ist wie beschrieben halten wir die BCG Impfung noch fur erforderlich und fur die Tuberkulose Impfprophylaxe der Wahl

Der *BCG Impfstoff* steht in feuchter und getrockneter Form zur Verfugung Wah

rend die im Kuhlschrank verwahrte flussige Vakzine (0 5 mg BCG/ccm) nur bis zu 14 Tagen nach der Herstellung verwendet werden soll ist der Trockenimpfstoff (1 0 mg BCG/ccm) bis zu 6 Monaten im Kuhlschrank haltbar Der Gehalt an vitalen Bakterien ist aber durch die Gefriertrocknung um mindestens 30(—50)% vermindert daher wird hoher dosiert (0 1 ccm = 0 1 mg feuchte BCG)

Als *Impfmethode* wird von uns die Intrakutaninjektion bevorzugt Schulkinder und Erwachsene konnen durch Multipunktur mit konzentrierterem Impfstoff inokuliert werden

Die intrakutane *Infektionsdosis* betragt allgemein 0 1 ccm sowohl mit Feucht als auch Trockenimpfstoff

Wahrend bis vor wenigen Jahren die BCG Impfung als absolut ungefahrlich galt sind heutzutage 4 Impfreaktionen mit Todesfolge bekannt. Wahrscheinlich sind sie der BCG-Impfung zur Last zu legen Allerdings handelte es sich dabei (in Danemark, Norwegen Schweden) um abnorm reagierende Personen von denen 3 (von 4) sogar tuberkulinnegativ geblieben sind Somit kann nach mehr als 100 Millionen Impfungen die BCG Impfung immer noch als relativ harmlos gelten

Die *Ergebnisse* beim Menschen werden durch anzuerkennende Statistiken belegt und lassen bei Sauglingen alteren Kindern und Jugendlichen einen recht deutlichen Schutz der Geimpften gegenuber den ungeimpften Vergleichsgruppen erkennen Das gilt besonders hinsichtlich der Verhutung von generalisierter Tuberkulose (Meningitis und Miliartuberkulose) Die ausgewahlten Ergebnisse die der besprochenen negativen Kritik standzuhalten vermogen geben die Rechtfertigung fur folgende z Z empfehlenswerte *Indikationsstellung* Tuberkuloseschutzimpfung aller Neugeborenen aller wieder oder mangels kunstlicher oder naturlicher Infektion noch tuberkulin negativ reagierenden Schulabganger und Militardienstpflichtigen bei der Musterung

Selbstverstandlich sollte die Impfung fur tuberkulinnegative Personen sein die in Tuberkulosemilieu leben Das gilt besonders fur die Sauglinge und Kleinkinder (cavete Absonderung von der Infektionsquelle vor und nach der Impfung!) aber auch fur die exponierten Erwachsenen in Wohngemeinschaften oder im Beruf (Heilberufe!)

Gegenindikation gegen die Tuberkuloseschutzimpfung eine bereits durchgemachte Tuberkulose (positive Tuberkulinreaktion) Krankheiten jeder Art (außer kompensiertem Diabetes und chronischen Cardiopathien z B) Rekonvaleszenten (4 Wochen nach Erkrankung) Fruhgeborene solange unter 3000 g regionale epidemische Erkrankungen und in den letzten 4 Wochen vorangegangene Impfungen

Schrifttum

1 Tuberkulose Jahrbuch 1953/54 herausgegeben von R Griesbach Springer Berlin Gottingen Heidelberg 1956
2 Mitteilung des Statist Bundesamts Wiesbaden
3 Mikat zit n. 1 (S 111)
4 Vogel Chr Der Tbk arzt 8 571 1954
5 Lutterberg W Ärztl Mitt 42 131 1957
6 Furcolow M L Amer J Publ Health 46 1063 1956
7 Daimler C E Krohn E F Manos N E und Edwards L B Publ Health Rep 71 633 1956
8 Wallgren A Acta Paediatr 44 237 1955

9 Tornell E Medizinische 1956 640
10 La Tuberculose aux Indes Presse med 1955 760
11 Koch R *Dtsch med Wschr 1897 209*
12 Spiess H „Tierexperimentelle Untersuchungen in R Griesbach Die BCG Schutzimpfung Georg Thieme Verlag Stuttgart 1954
13 Dammann zit n Eber Zbl Bakt Orig 45 257 1910
14 Selter H Zschr Hyg 95 159 u 233 1922
15 Klimmer P Zschr Tiermed 12 81 u 487 1908
16 Deyke und Much H Munch med Wschr 1913 119 u 190
17 Much H und Leschke Beitr Klin Tbk 20 341 1911
18 Arima R Aoyama und Ohnawa Dtsch med Wschr 1924 666
19 Arima R Mycopathologica 3 105 1941
20 Weiss D W und Dubos H J J Exper Med 101 313 1955
21 Salvioli G Arch Kinderhk 150 112 1955
22 Weiss D W und Wells A Q Tubercle 37 137 1956
23 Buonomini G und Santopadre G Sc med ital 3 128 1954
24 Signorini L F und Panero C Clin pediatr 36 899 1954
25 Contore B Riv ital igiene 16 357 1956
26 Kolle und Schlossberger Dtsch med Wschr 1920 688
27 Uhlenhuth P und Lange L Dtsch med Wschr 1920 1407
28 Kraus R und Volk Wien klin Wschr 1910 699
29 Klopstock F Dtsch med Wschr 1920 6
30 Lange B Dtsch med Wschr 1921 528
31 Wells A Q Lancet I/1937 1221
32 Wells A Q und Wylie Bull BCG 6 210 1955
33 Frew H W D Tubercle 35 277 1954
34 Wells A Q und Broke W S Brit J Exper Path 21 104 1940
35 Irvin P und O Connel D C Canad Med Assoc J 48 486 1943
36 Wallgren F Olin G und Widstrom G Nord med 22 943 1944
37 *Griffith A S und Dalling J Hyg Camb 40 673 1940*
38 *Corper H J und Cohn M L Amer J Clin Path 13 18 1943*
39 Birkhaug K E Amer J Clin Path 27 751 1947
40 Sula L Zschr Tbk 107 206 1956
41 Report to the Med Res Council Brit Med J 1956 413
42 van Deinse F in Griesbach Die BCG Schutzimpfung Georg Thieme Verlag Stuttgart 1954
43 Calmette A und Schaefer W Erg Hyg 9 54 1928
44 Hauduroy P und Rosset W Compt rend Acad Sc Paris 232 445 1951
45 van Deinse F und Senechal F Rev immunol 20 161 1956
46 Vialher J und Cayre R M Compt rend Soc biol Paris 149 1991 1955
47 van Deinse F Zschr Tbk 107 212 1956
48 Vorwald A J Dworski Pratt und Delahant Amer Rev Tbc 62 455 1950 u 69 763 1954
49 Lange L und Clauberg K Zbl Bakt Orig 110 183 1929
50 Schrodter S und Strietzel G Frankf Zschr Path 67 538 1956
51 Much H Munch. med Wschr 1930 1008
52 Kraus R Amer Rev Tbc 24 778 1931
53 de Sanctis Monaldi T Compt. rend Soc biol Paris 107 969 1931
54 Petroff S A Branch A und Steenken W Proc Soc exper Biol a Med 25 14 192-
55 Lange B Dtsch med Wschr 1930 927
56 Neufeld F Dtsch med Wschr 1930 1599
57 Nobel E und Sole A Mschr Kinderhk 37 408 1927
58 Kirchner O u Tiedemann I Beitr Klin Tbk 75 327 1930
59 Petroff S A und Branch A Amer J Publ Health 1928 843
60 Beller K Zschr Inf Krkh Haustiere 59 25 1942
61 Birkhaug K E Bull organ mond santé 5 227 1952

62 Lange B Erg Tbk forsch 1 1930 und in Handbuch der Allgemeinen Biologie und Pathologie der Tuberkulose Leipzig 1943
63 Kleinschmidt H Beitr Klin Tbk 59 499 1924
64 Seelemann M und Rackow H G Kieler milchwirtschaftl Forsch Ber 7 251 1955
65 Ström L und Widstrom G Acta paediatr 40 213 1951
66 Spiess H und Poppe Klin Wschr 1951 185 u 186
67 Freerksen E Klin Wschr 1956 881
68 Spiess H Beitr Klin Tbk 108 209 1953
69 v Pirquet C Munch med Wschr 1906 66
70 Lurie M B J Exper Med 57 181 1933
71 — Amer J Med 9 591 1950
72 Dalldorf G und Whitney E Science (Lancaster) 98 477 1943
73 Diehl K Beitr Klin Tbk 97 331 1942
74 v Verschuer O Dt ch med Wschr 1935 1635
75 Daelen M u Saame H Mschr Kinderhk 104 487 1956
76 Mitteilung Rheinischer Tuberkulose Ausschuß e V
77 Contore B Riv ital igiene 16 357 1956
78 Meyer S N Tubercle 37 11 1956
79 de Toni G Minerva med 47 2113 1956
80 Masselot F und Goujou J Un Int Tuberc 26 36 1956
81 Berthet E Documentation du BCG Institut Pasteur Paris
82 Wallgren, A Sem Hop 32 1411 1956
83 Okada H Fuwa, H und Kato T Nagoya J med Sci 18 168 1955
84 Altoff M Ann Inst Pasteur 91 393 1956
85 Grumbach A Schweiz med Wschr 1956 1159
86 Haas R Behringwerk Mitt 27 89 1953
87 — Zschr Hyg 136 144 u 275 1953
88 Birkhaug K E Amer Rev Tbc 70 873 1954
89 Edwards L B und Dragsted I Bull World Health Organizat N Y 5 333 195_
90 Kroll G u Spiess H Mschr Kinderhk 105 65 1957
91 Kurylowicz W Courrier Centre International de l Enfance IV 525 1954
92 Haas R Zschr Hyg 141 585 1955
93 Yoji Obayashi BCG-Vaccine World Health Organizat 1955
94 Bertheldt, A Zit n 4_
95 Chargaff E Zschr physiol Chem 277 115 1933
96 — Methoden zur Untersuchung der chemischen Zusammensetzung der Bakterien Ber l n 1933
97 Reichenbach H Z chr Hyg 60 446 u 541 1908
98 Jensen K A und Orskov J Zschr Immunit forsch 70 155 1931
99 Jacobsson E Acta paediatr 43 308 1954
100 Rosenthal S R Amer Rev Tbc 35 678 1937 und 1 BCG Kongreß Paris 1948
101 Nègre L und Bretey J Vaccination par le BCG par scarification cutanees Paris 194_
102 Rauch G Zschr Aerosol Forsch 1953 406
103 Deutsches Zentralkomitee zur Bekampfung der Tuberkulose Richtlinien fur die Tuber kulose Schutzimpfung mit BCG
104 Hsu S T Kekkaku 31 174 1956 Ref v Centre de Documentation du BCG Pasteur institut Paris
105 Zeyland J und Piasecka Zeyland E Ann Inst Pasteur 43 767 1929
106 Calmette A Ann Inst Pasteur 42 Suppl I 1928
107 Lange B Erg Tbk forsch 1 263 1930
108 Fenner F Fortschr Tbk forsch IV 11_ Basel 1951
109 Hewell B und McClellan M Amer Rev Tbc 70 1064 1954
110 Per Mitteilung Dr Lutterberg Rhein Tuberkuloseausschuß e V
111 Balteanu I A Toma A u Mardare T Abhandlg 1 Intern BCG Kongreß Paris 1948
112 Oike Y und Mitarb Tohoku J Exper Med 63 329 1956

113 Cho Ch und Obayashi Y Bull World Health Organizat 14 657 1956
114 Fridenstein A J Probl Tbk 1935 49
115 Spiess H u Schoen H Vortr Tagung NW Dtsch Ges f Kinderhk Gottingen 1953
116 Konig H und Schulze H Behringwerk Mitt H 27 117 1953
117 Baumann Th Schweiz med Wschr 1956 1175
118 Kleinschmidt H Behringwerk Mitt H 27 50 1953
119 van Deinse F Zschr Tbk 109 33 u 212 1956
120 Krohn E F Acta tbc Scand Suppl XXV 1952
121 Hudgins D C Cummings M u Patnode R A Proc Soc Exper Biol N Y 92 75 1956
122 Jorgensen B und Horwitz O Acta tbc Scand 32 179 1956
123 Davies D Tubercle 36 179 1955
124 de Bruyne J I v Crefeld J R Prakken Stoppelman M R H Ned tschr geneesk 96 43 1952
125 Puntigam F und Springler P Österr Zschr Kinderhk 6 364 1951
126 Klarnet J A Bault, P u Chevalier R Rev Tuberc 20 580 1956
127 Imerslund O Acta tbc Scand 12 282 1943
128 Wissler H und Tuckova J Schweiz med Wschr 1953 1059
129 Richards L D und Steingold L Brit J Tbc 46 163 1952
130 Pfisterer R und Herzog H Helvet Med Acta 21 439 1954
131 Hassmann K Österr Zschr Kinderhk 1 233 1948
132 Larsen A K Nord Med Stockholm 43 170 1950
133 Hollstrom und Hard S Acta dermat venereol 31 159 1951
134 Meyer J Uskr Laeger Kbhvn 10 24 1953
135 Thrap Meyer H Acta tbc Scand 29 173 1954
136 Falkmer S Lind A u Ploman L Acta paediatr 44 219 1955
137 Griesbach R Die BCG Impfung Georg Thieme Verlag Stuttgart 1954
138 Eissner G Dtsch med Wschr 1954 1821
139 Sparrow H Bull BCG 7 248 1956
140 Wasz Hockert O Ann Paed Fenn 2 219 1956
141 Kleinschmidt H Regensburger Jahrb arztl Fortbildung 5 1956
142 Berhendt, H Acta paediatr 23 129 1939
143 Imerslund O u Jonsen T Acta tbc Scand 30 116 1951
144 Anderson H und Belfrage H Acta paediatr 26 1 1939
145 Huebschmann P Zschr Tbk 102 291 1953
146 Wasz Hockert, O und Donner M Acta paediatr 43 163 1954
147 Catel W Kongreßber Norddeutsch Tub Gesellschaft Lubeck 1955
148 Turk E Med Klin 1942 846
149 Hyge T V Acta tbc Scand 21 1 1947 u 32 89 1956
150 Seibert F B J Immunol 65 297 1950
151 Dahlstrom G Acta tub Scand 32 250 1956
152 Haase K E Erg inn Med 8 367 1957
153 Mose F und Dontewill W Arztl Wschr 1953 585
154 Rosenthal S R J Pediatrics St Louis 36 399 1950
155 Dannenbaum P Kongreßbericht 4 Tagg der Norddeutsch Tub Gesellschaft 1955
156 Genz H Kongreßbericht Nordwestdeutsche Tagg fur Kinderheilkunde 1956
157 Aronson J D und Mitarb Amer Rev Tbc 68 695 u 713 u 72 35 1953
158 Henkel W Beitr Klin Tbk 107 134 1952
159 Dahlstrom G u Difs H Acta tbc Scand Suppl 27 1951
160 Dahlstrom G Kongreßbericht 4 Tagg der Nordwestdeutsch Tub Gesellschaft 1955
161 Levine M J und Sackett, M F Amer Rev Tbc 53 517 1946
162 Myers J A Pediatrics 7 793 1951
163 Malan R M Lotta tbc 25 600 1955
164 Schafer K H Zschr Geburtsh Stuttgart 14 211 1954
165 Tuberkulose Jahrbuch 1954/55 herausgegeben von R Griesbach Springer Berlin Gottingen Heidelberg 1957

DIE TYPHUS- UND PARATYPHUSSCHUTZIMPFUNG

von W Schafer

Typhus Erkrankungen waren schon in der Antike bekannt Bis in die 2 Halfte des vorigen Jahrhunderts war eine atiologische Abgrenzung der unter dem imponierenden Symptom der Benommenheit verlaufenden verschiedenen Infektionen (bes noch Fleckfieber Ruckfallfieber u a) nicht moglich Charakteristische Erreger wurden 1880 von *Eberth* im Sektionsmaterial gefunden und 4 Jahre spater von *Gaffky* in Reinkultur isoliert. Mit der Möglichkeit exakter Diagnose eroffnete sich erst der Weg der Verbreitung der Infektion nachzuspuren und ihren Umfang aufzudecken. Aus der Kenntnis der Verbreitungsweise leiteten sich die Maßnahmen zu ihrer Eindammung ab aus der Kenntnis des Verbreitungsgrades ergab sich die Notwendigkeit, jene durch einen Schutz vor den Folgen einer Infizierung im Sinne einer Resistenzsteigerung zu erganzen Vorbedingung dafur war die Feststellung einer spezifischen Immunisierbarkeit des Organismus Die klinischen Erfahrungen lassen ihr Vorhandensein erkennen denn Zweiterkrankungen werden selten beobachtet und wo es der Fall war wurden sie als leichte Verlaufsformen gekennzeichnet (*Jochmann Baerthlein* u a) Die Impfung erstrebt, eine ahnlich geminderte Erkrankungsanfalligkeit ohne den Preis einer Gesundheitsstorung zu schaffen

Hinsichtlich der Übertragungsweise also der Ansteckungsgefahrdung und der Immunitat stimmen die Verhaltnisse bei Paratyphus d h den Infektionen durch S paratyphi A und B (*Schottmuller*) im wesentlichen mit der Infektion durch S typhi uberein. Im folgenden werden s e darum summarisch als typhose Erkrankungen zusammengefaßt (engl typhoid parathyphoid fever)

Die Schutzimpfung in Beziehung zur Infektionsverbreitung

Der Anlaß zur Schutzimpfung ergibt sich aus dem Maß der *Exposition* d h der Zahl der Infektionsquellen an Ort und Stelle Bis zu einem gewissen Grad kann das Ausmaß der vorhandenen Infektionsgefahr dem aktuellen Seuchenregister der betreffenden Gegend entnommen werden Eingeschrankt wird diese Orientierungsmoglichkeit da ein mehr oder minder großer Anteil von Infektionen nicht erfaßt wird sei es durch Mangel der Diagnostik oder des Meldewesens Abortive und mitigierte Verlaufsformen der Erkrankung wie sie im Kindesalter haufig vorkommen entziehen sich nicht selten latente Infektionen fast regelmaßig der Erfassung Ein hoher Verseuchungsgrad in einer Bevolkerung mit Bevorzugung des Kindesalters kann sich bei entsprechender Durchimmunisierung der hoheren Altersstufen u U in einer nur maßigen Erkrankten Ziffer in der Seuchenstatistik verbergen Dennoch behalt sie stets einen grob brauchbaren Orientierungswert.

Nach Überstehen einer typhosen Infektion bleibt eine gewisse Quote von *Ausscheidern* zuruck die Ausscheidedauer ist bei Typhus langer als bei Paratyphus Jede Epidemie vermehrt den Bestand von Ausscheidern je kurzer sie zuruckliegt um so groß r ist das von ihnen reprasentierte Gefahrenmoment Wie weit es Gelegenheit zur effektiven Anbahnung von Übertragungen erhält, hangt zu einem betrachtl chen Grad von der hygienischen Erziehung

der Bevolkerung und den hygienisch sanitaren Einrichtungen des Landes ab In Gegenden niedrigen hygienischen Niveaus bedeutet die Existenz von Ausscheidern eine hohere Gefahr als in Landern mit gut funktionierender Seuchenuberwachung

Solche Gesichtspunkte sind bei der Indikation zur Impfprophylaxe in Betracht zu ziehen sowohl fur die ortsstandige Bevolkerung als auch bei Ausreisen in andere Lander

Da die Verbreitung der typhosen Infektionen in der zivilisierten Welt in den letzten 100 Jahren einen ganz erheblichen Ruckgang erfahren hat laßt sich die Frage fur welche Gegen den ein Impfschutz anzuempfehlen ist nicht generell beantworten Nach einer Übersicht von *Habs* (10) uber den Stand der Typhusverbreitung in verschiedenen europaischen Staaten im Durchschnitt der Jahre 1931—1935 hatte man in Nord und Mitteleuropa mit der Typhus bekampfung die besten Erfolge erzielt In den ost und besonders sudosteuropaischen Ge bieten bestand noch eine betrachtliche endemische Verbreitung auch gegenwartig nimmt die Infektionshaufigkeit von Norden nach Suden zu (vgl Tab 1) — Fur zahlreiche europaische Lander und Staaten der USA ist die Typhusschutzimpfung z Z entbehrlich. Vorubergehend kann aber auch hier sei es auch nur in begrenzten Gebieten einmal die Verseuchung zu nehmen und damit die Frage einer Impfprophylaxe in ein anderes Licht rucken

Tabelle 1 Typhus Paratyphus Morbiditat 1 10000 1955
(nach WHO Berichten)

Europa		Spanien	4 67
Schweden	0 1	Italien	5 03
Danemark	0 15		
England	0 25	*Afrika*	
Finnland	0 33	Algier	3 3
Belgien	0 34	Agypten	12 5
Niederlande	0 39		
Schweiz	0 57	*Amerika*	
Frankreich	1 05	USA	0 1
Westdeutschland	1 38	Kanada	0 24
Österreich	2 45	Mexiko	2 36
Jugoslawien (1954)	2 70	Venezuela	2 36
Portugal	3 8	Chile	5 2

In Kriegs und Nachkriegszeiten nimmt mit dem Erliegen der allgemeinen hygienischen Sorgfalt und der behordlichen Überwachungseinrichtungen die Expositionsgefahr zu Von diesen jahrzehntelangen Erfahrungen machte auch der letzte Krieg keine Ausnahme Die turbulenten Zustande bei seinem Ausgang und darnach hatten in vielen Landern einen jahen Anstieg der Verseuchung zur Folge es kam zu schweren Epidemien in Polen Ostdeutschland Ungarn Österreich u a. Orten Fur das Jahr 1947 sind in Europa etwa 162 000 Falle typhoser Erkrankungen berichtet worden Drei Jahre spater war die Zahl auf etwa 105 000 abgesunken und inzwischen hat der Ruckgang weiter angehalten Im Bundesgebiet fielen von 1947—1956 die Ziffern von uber 32 000 auf etwa 5 000 ab (vgl Tab 2) hinsichtlich der Typhusmorbiditat ist der Vorkriegsstand aber noch nicht ganz erreicht (1938 0 43 auf 10 000) — Dem kriegsbe dingten Ansteigen der Ansteckungsgefahrdung wird von den Sanitatsabteilungen wohl aller Heere Rechnung getragen und die Schutzimpfung mit Kriegsausbruch bei der Truppe vor genommen

Danach kann unter geregelten Friedensverhaltnissen in zivilisierten Landern nur ein Impfschutz fur Sonderfalle bei erhohter Exposition (z B beruflich bei Personal in bak teriologischen Laboratorien in der Krankenpflege auf Infektions Abteilungen Kanal und Klaranlagen u dgl aber auch in der Umgebung von Dauerausscheidern) in Be tracht kommen Fur *Auslandsreisen* gelten die oben angefuhrten Gesichtspunkte Der Besuch vieler Gegenden Asiens Afrikas und Sudamerikas laßt eine Impfprophylaxe

Tabelle 2 Häufigkeit von Salmonellen Erkrankungen im Bundesgebiet. 1947—1955

	Erkrankungen			*Morbidität* 1 10 000		
	Typhus	Paratyphus	Bakt Lebens mittelverg	Typhus	Paratyphus	Bakt Lebens mittelverg
1947	19 827	12 361	3711	4 38	2 73	0 82
1948	12 152	6125	2054	2 6	1 3	0 4
1949	8357	5881	3044	1 8	1 2	0 6
1950	5472	54[illegible]8	1837	1 1	1 1	0 4
1951	4036	5114	2393	0 8	1 1	0 5
1952	3355	3790	1387	0 7	0 8	0 3
1953	3627	3542	3194	0 7	0 7	0 7
1954	2664	2993	2557	0 5	0 6	0 5
1955	3111	3483	3728	0 6	0 7	0 7
1956	2120	2860	4437	0 4	0 6	0 9

ratsam erscheinen Generelle Richtlinien waren angesichts der wechselnden Situation im Zusammenhang mit dem friedlichen oder unfriedlichen Charakter der Zeitlaufe von geringem Nutzen Informationen uber die lokalen Verhaltnisse lassen sich durch Einblick in die Berichte der Welt Gesundheits Organisation (WHO) erganzen Auf die Frage der Zweckmaßigkeit einer Impfung bei plotzlich ausbrechenden Epidemien unter sonst wenig durchseuchter Bevolkerung soll spater eingegangen werden (vgl Seite 156)

Gewinnung des Impfstoffes

Bei der Herstellung des Impfstoffes sind im wesentlichen 2 Gesichtspunkte zu be achten

1 er soll moglichst samtliche antigen wirksamen Stoffe enthalten und

2 er muß unschadlich und gut vertraglich sein

Zum Verstandnis der Praparierungsmethoden und der Schwierigkeiten bei der Schaffung optimaler Impfstoffe seien einige Bemerkungen uber die Antigen Natur der Salmonellen besonders S typhi und S paratyphi eingefugt

Antigenstruktur der Salmonellen

Typhus und Paratyphus Bakterien sind begeißelte Stabchen Hinsichtlich der stoff lichen Zusammensetzung unterscheiden sich Bakterien Leib und Geißeln in der sero logischen Nomenklatur werden die Leibes Stoffe als O Antigene die Geißel Stoffe als H Antigene gekennzeichnet Die Leibessubstanz und die Geißelsubstanz sind stofflich nicht einheitlich durch geeignete Nachweisverfahren lassen sich in jeder mehrere Kom ponenten feststellen.

Serologisch spricht man von *Teilantigenen* die zusammen den Komplex Leibes bzw Geißel Antigen ergeben Chiffremaß g werden zur Bezeichnung der Le bes Antigen Faktoren Ziffern verwendet charakterisiert werden z B

S typhi	mit O	9 12
S paratyphi A	mit O	1 2 12
S paratyphi B	mit O	1 4 5 12

Das anteilmäßige Verhaltnis der einzelnen Faktoren zum Gesamt Antigenkomplex kann variieren Bei alten Laboratoriumsstammen kann die spezifische Antigenstruktur verloren gehen und an ihre Stelle ein typunspezifisches Antigen (R Form im sog S R Formenwechsel) treten fur die Impfstoffherstellung scheiden derartige Stamme aus

Das Geißelantigen kann bei manchen Salmonellentypen 2 Pragungen aufweisen (sog „Phasen") die pathogenetisch gleichwertig sind Die Teilantigene der Phase 1 (fruher als „spez Phase" bezeichnet) werden durch kleine lat Buchstaben die Faktoren der Phase 2 soweit vorhanden, durch Ziffern dargestellt Nach diesem Schlussel erfahren die Geißel antigene folgende Versinnbildlichung z B bei

	Phase 1	Phase 2
S typhi	d	—
S paratyphi A	a	—
S paratyphi B	b	1 2

Im Bakterienkorper von S typhi kann neben dem angefuhrten O Antigen noch ein weiterer Stoff von Antigencharakter vorhanden sein besonders bei frisch aus infektiosem Material ge zuchteten Stammen Da man ihn anfanglich mit dem Virulenzgrad des Stammes in Verbin dung brachte was sich aber in der Folgezeit nicht in der ursprunglichen Weise aufrecht er halten ließ erhielt er die Symboli ierung Vi Durch Zuchtung der Typhus Bakterien auf bestimmten Nahrboden wird der Aufbau von Vi Antigen gefordert Diesem Umstand ist bei den Ausgangskulturen fur die Impfstoffherstellung Rechnung zu tragen da heutzutage eine gute Vakzine auch das Vi Antigen mitenthalten soll

Die serologisch nachweislichen verschiedenen Teilantigene der Salmonellen be ruhen letzten Endes auf entsprechend vielen chemisch unterschiedlichen Substanzen der Bakterienzellen

Die O Antigene sind nach den Untersuchungen von *Boivin* u a wasserlosliche hochmolekulare Substanzen mit einem Polysaccharid und einem Phosphatidanteil und einer Protein Komponente die wahrscheinlich den Antigen Charakter vermittelt Ein ahnliches Glukolipoid verkorpert auch das Vi Antigen die Thermolabilitat des letzteren (nach Erhitzung 1 Std auf 60) verrat aber eine andere chemische Strukturie rung (Protein Verbindung?)

Giftgehalt der Salmonellen

An die Substanzen des O Antigens (u Vi Antigens) ist die Giftigkeit gebunden (Endotoxin) Mause werden durch etwa 0 1 mg des gereinigten Glukolipoids nach intraperitonealer Applikation getotet und durch unterschwellige Dosen gegen ein maßiges Vielfaches der todlichen Dosis immunisiert — Die Hitzeempfindlichkeit des H Antigens spricht fur einen Stoff von Eiweißnatur

Der *Giftcharakter der Leibessubstanz* (O Antigen) wird auch durch langeres Erhitzen auf 100° nicht abgeschwacht, da der esterartig verbundene Komplex von Polysaccharid und Fett saure eiweißfrei ist. Eine Formalinentgiftung im Sinne einer Umwandlung zu Toxoid kann also nicht erfolgen die Herstellung von Impfstoff analog dem z B bei Diphtheriebakterien bewahrten Vorgehen entfallt somit. Auch die Neutralisierbarkeit des Giftcharakters durch spezifische Immunseren (anti O Sera) gelingt nur sehr begrenzt, etwa bis zum 5fachen der todlichen Mausedosis fur die Steigerung der Verträglichkeit der Impfstoffe laßt sich daraus kein praktischer Nutzen ziehen. Die Giftwirkung des O Antigens außert sich nach subkutaner Verabfolgung in örtlichen, allgemeinen und enteralen Erscheinungen (Übersicht bei *H Schmidt* [27]) Bei Mausen konnen Lähmungen auftreten, die Phagozytose wird gehemmt, Leukopenie

entsteht auch das *Shwart man Sanarelli* Phänomen ist auslösbar Ein Gegenstück zu den typhösen Symptomen des menschlichen Erkrankungsbildes läßt sich aber nicht produzieren. Den Tieruntersuchungen besonders an Mäusen und Kaninchen entspricht eine ähnlich ge artete Empfindlichkeit des menschlichen Organismus sie gilt auch für die enterotrope Natur des Endotoxins (vgl später Nebenwirkungen)

Bestimmte Bakterienextrakte entfalten auch eine *pyrogene Wirkung* Nach wiederholter Applikation schwächt sich dieser Effekt beim menschlichen Organismus ziemlich rasch ab (zu nehmende Gifttoleranz Resistenzsteigerung) Wie weit dieses Phänomen zum Verständnis des leichteren Verlaufscharakters typhöser Erkrankungen bei Geimpften herangezogen wer den kann steht noch offen.

Untersuchungen von *Vincent* scheinen doch für die Existenz auch eines ziemlich labilen Exotoxins zu sprechen gereinigte (und vom enterotropen Toxin abtrennbare) Präparate führten bei Meerschweinchen und Kaninchen unter zentral toxischen Erscheinungen inner halb 8—18 Stdn den Tod herbei

Auswahl der Stämme

Ein Impfstoff wird seiner immunisierenden Aufgabe am besten gerecht wenn er *sämtliche Antigenstoffe* des infektiösen Agens ohne Denaturierung enthält. Welche Teilantigene für die Immunisierung entscheidend sind entzieht sich unserer Kenntnis Im Hinblick auf die mögliche Verschiebung im anteilmäßigen Bestand an den einzelnen Teilantigenen bei einem Salmonellen Stamm ist von einer Kollektion zahlreicher mausevirulenter Stämme (der S Form) auszugehen von deren Summe nachweislich jede Einzelkomponente beigesteuert wird Sogenannte Vi Stämme sollen mitverwendet wer den ebenfalls sogenannte P Varianten Stämme von besonders hoher immunisierender Wirkung (*Schmidt* [28] S 123) Dennoch ist *H Schmidts* (27) Feststellung zuzustim men es müsse noch dahingestellt bleiben ob mit den verschiedenen uns bekannten Teilantigenen die Schutzwirkung eines mit Ty Bakterien hergestellten Impfstoffes tat sächlich abgedeckt sei. Andererseits mag nicht übersehen werden daß z B die Her stellung der im 1 Weltkrieg benutzten Vakzinen den verschiedenen z T damals unbekannten Antigenkomponenten nicht systematisch (vielleicht empirisch?) Rechnung zu tragen imstande war und gleichwohl die damaligen Impfstoffe viele in und aus ländische Kliniker und Epidemiologen von ihrem Nutzen zu überzeugen vermochten Von einer besseren Immunisierungsleistung durch Stämme die aus dem Epidemie gebiet isoliert wurden hat man sich nicht allgemein überzeugen können Bei den auf dem asiatischen Kriegsschauplatz im letzten Weltkrieg eingesetzten USA Truppen ergab sich kein Unterschied zwischen den in Indien und in USA erzeugten Impfstoffen (19) Die Nutzbarmachung frischer Epidemiestämme wird in den meisten Fällen für *die betreffende Epidemie zu spät kommen*

Präparierungsmethoden

Der Typhus Paratyphus Impfstoff stellt eine *Suspension abgetöteter Bakterien* dar Der *Keimgehalt* schwankt bei den verschiedenen Fabrikaten zwischen 1 0—1 7 Milliarden/ccm z B werden für 1 ccm des „T A B Impfstoff Hoechst angegeben 500 Mill Typhus und je 250 Mill Paratyphus A und B Bakterien für die Adsorbat

Vakzine der Asid Werke 1 5—1 7 Milliard /ccm Zur Konservierung wird vielfach ein Zusatz von 0 5% Phenol beigefugt

Die *Bakterienabtotung* kann auf verschiedene Weise geschehen physikalisch oder chemisch Die Sicherheit der Abtotung kann mit jedem Verfahren gewahrleistet wer den sie wird durch die anschließende Sterilitatsprufung kontrolliert und vor Abgabe des Impfstoffes an den Handel amtlich bestatigt

Hinsichtlich des Eingriffs in die Antigennatur der Bakteriensubstanz bestehen Unter schiede der verschiedenen Methoden Über das Vorgehen dem das Pradikat des schonend sten Verfahrens" zuzusprechen ware liegt mangels erschopfender Kenntnisse uber die einzel nen Antigenfaktoren und die Rolle ihrer Beteiligung am Immunisierungsgeschehen noch keine allgemeine Übereinstimmung vor

Anwendung finden

1 Erhitzung In der Regel wird eine Temperatur zwischen 53—56° C (75 bzw 60 Min) nicht uberschritten da sonst eine nachhaltige Denaturierung zu befurchten ist Die es im Prinzip von *Pfeiffer* und *Kolle* Ende des 19 Jhs inaugurierte Verfahren ist inzwischen nur wenig modifiziert worden.
2 Formalin (0 2—0 5%) Phenol (0 5%) Alkohol Azeton u a z T in Verbindung mit maßiger Erwarmung auf 37° C
3 Beschallung (Ultra chall)

Kein Verfahren das eine Abtotung der Bakterienzelle erreicht kann wohl um eine gewisse Beeintrachtigung der Bakteriensubstanz herumkommen jedes Verfahren er strebt einen bestmoglichen Kompromiß zwischen einer minimalen und unausbleib lichen Veranderung Gegen jedes Verfahren lassen sich Bedenken erheben und sind auch vorgebracht worden (z B bei der Erhitzung unter Hinweis auf die Thermo-labilitat des Vi und H Antigens die Formalinisierung schadige das Vi Antigen und bewirke eine Abschwachung der Immunisierungspotenz) fur jedes Verfahren werden Vorzuge angefuhrt (z B geringe Toxizitat der Formalin und Phenol Praparate Schonung des Vi Antigens durch Alkohol [Felix] gute Vertraglichkeit von Azeton Vakzinen und P Stammen) und mit jedem Verfahren sind offenbar praktisch brauch bare Impfstoffe gelungen Dies bezeugt, daß die meisten Methoden nur mit einem maßig nachteiligen Effekt belastet sind und hinsichtlich ihrer immunisatorischen Lei stung in einer — experimentell kaum belegbaren — nicht evidenten Weise variieren Die Prufung im Tierversuch stellt fur die Analyse des Impfschutzes beim Menschen nur ein unvollkommenes Modell dar Genugend exakte Kenntnisse uber die Beziehun gen bestimmter Teilantigene zur Schaffung optimaler Immunisierung bzw geeig neter Standard Impfstoffe liegen noch nicht vor

Zur Beurteilung der Vertraglichkeit der verschieden hergestellten Impfstoffpraparate hin sichtlich Impfreaktionen halte man sich vor Augen daß bei der uberwiegenden Glukolipoid natur der Giftstoffe (wenigstens des Endotoxins) eine Entgiftung durch Formalin wie bereits erwahnt und eine Umwandlung zu einem ahnlich ungiftigen Produkt wie das Diphtherie Toxoid außer Moglichkeit liegt Eine gewisse toxische Reizwirkung muß mehr oder minder hingenommen werden es sei denn daß die Tendenz zur Vertraglichkeitssteigerung durch mit in Kauf genommene Wirksamkeitseinbuße verfolgt wird Wie weit dies allerdings praktisch von Belang ist, laßt sich kaum erweisen

Bei der weitgehenden Identitat von Immunantigen und Giftstoff bedeutet fur die derzeit bekannten Behandlungsverfahren jede Giftverminderung auch eine Einbuße an Immunisationsvermogen Auch die bessere Vertraglichkeit langer gelagerter Impf

stoffe lauft mit ihrer Giftigkeitsabschwachung die zunachst als willkommene bessere Vertraglichkeit imponiert darauf hinaus (*Loffler* [15]) Entscheidend bleibt zunachst also die als Kompromiß zwischen der zur Immunisierung erforderlichen und noch tolerierten Antigenmenge richtig dosierte Bakterienmenge durch die Hersteller

Mit dem chemischen Analyseergebnis der Salmonellenantigene nicht recht in Einklang stehend aber gestutzt auf angeblich gute Erfahrungen bei der praktischen Erprobung wird von manchen Autoren der Formalinbehandlung doch eine spurbare Entgiftungswirkung zugeschrieben (*Grasset* u a) Großere praktische Erfahrungen liegen mit Impfstoffen aus sogenannten entgifteten oder gereinigten Antigenen noch nicht vor

Die Bakterien werden teils von festen Nahrboden (Agar Abschwemmungen) teils aus flussigen Kulturen (Nahrbouillon) gewonnen Die Aufschließung der Bakterienzellen kann durch wiederholtes Einfrieren und Auftauen im Wechsel gefordert werden von *Grasset* u a ist aus so vorbehandelten Kulturen dann ein gut wirksames Autolysat hergestellt worden (ahnlich auch Ultraschallysate) Ein nennenswerter Unterschied der Impfstoffe aus Bakterien von festen oder flussigen Kulturen liegt offenbar nicht vor (*Haas* [9])

In der Nachkriegszeit sind auch *Adsorbat Impfstoffe* in den Handel gekommen Sie bezwecken die Abkurzung der Impfungsprozedur durch eine einmalige Applikation anstelle der sonst erforderlichen 3 Injektionen Das Verfahren (Adsorption an Aluminium Hydroxyd) lehnt sich an die Herstellungsmethode der bewahrten Diphtherie und Tetanus Adsorbatimpfstoffe an Hinsichtlich des erzielten Impfschutzes durfte im wesentlichen eine Gleichwertigkeit resultieren eine von mancher Seite behauptete Überlegenheit schwer beweisbar sein Dies gilt auch fur die Schutzdauer Im Gegensatz zu der erheblich großeren Leistungsfahigkeit der entgifteten Toxoid Adsorbate im Vergleich zu nichtadsorbierten Antigenen bietet die mangelnde Entgiftbarkeit des Salmonellen Endotoxins nicht die Moglichkeit zur Steigerung des Antigengehaltes Ihr sind hier durch die gebotene Rucksicht auf die Vertraglichkeit enge Grenzen gezogen Dem Vorteil der einmaligen Applikation stehen nicht selten erhohte Impfreaktionen gegenuber Es ist also abzuwagen ob eine u U dadurch geminderte Impfwilligkeit der Durchfuhrung einer großen Impfaktion auf freiwilliger Basis nicht in ahnlicher Weise abtraglich ist wie eine wegen ihrer Umstandlichkeit nicht immer vollstandig zu beendende Dreimalimpfung mit geringeren Impfreaktionen Bei eilig vorzunehmender Impfung (z B Truppeneinsatz im Krieg und dgl) werden derartige Bedenken zurucktreten

Ermuntert durch erfolgversprechende Tierexperimente sind auch *Impfstoffe zur oralen Applikation* entwickelt worden deren Verwendung besonders durch das Eintreten von *Besredka* nach dem 1 Weltkrieg an Beachtung gewannen Teils handelt es sich wie bei den parenteral zu applizierenden um Bakterien Praparate teils um fermentativ aufgeschlossene Bakterienprodukte (z B Typhoral Behringwerke) diese Tabletten sind mit einer Schutzschicht gegen die Magenverdauung versehen

Die *Haltbarkeit der Impfstoffe* betragt bei kuhler Lagerung einige Jahre ein entsprechender Vermerk ist auf den Packungen angegeben Im 1 Weltkrieg war die Laufzeit auf 1/2 Jahr begrenzt

Im Handel sind Abfullungen in Ampullen (1—2 ccm) und Flaschen (25 50 100 ccm) mit durchstechbaren Gummistopfen fur Reihen Impfungen (Deutsche Adsorbatimpfstoffe der Asid und Behringwerke) Das Öffnen der Flasche ist zu unterlassen Nach steriler Entnahme noch teilgefullte Flaschen konnen kurzfristig im Eisschrank aufbewahrt werden

Prufung der Impfstoffe

Bei der Prufung von Impfstoffen hat man sich zunachst vor Augen zu halten welche Wirkungen zu erwarten (oder zu erhoffen) waren und ob diese einer *tierexperimentellen Untersuchung* uberhaupt zuganglich sind Zu unterscheiden ist bei den Immunreaktionen zwischen einem vorwiegend

1 anti infektiosen und
2 anti (endo)toxischen Effekt

Da kein Versuchstier auf orale Infizierung mit relativ geringen Mengen von Typhus Bakterien mit einer dem menschlichen Typhus Symptombild entsprechenden Erkrankung reagiert entfallt die Moglichkeit der Prufung einer (vorwiegend antiinfektiosen) Schutzwirkung im Sinne einer Morbiditatsminderung durch das Tierexperiment Mit großeren Dosen lebender Typhus Bakterien laßt sich jedoch eine akute todliche Infektion von Versuchstieren herbeifuhren Bei Mausen und Ratten liegt (z B bei ip Applikation) die erforderliche Dosis — je nach Virulenz und Vi Gehalt des verwendeten Stammes und Empfindlichkeit der Tiere — bei etwa 10 Millionen Keimen (dl/min) etwa 50% der Versuchstiere uberleben noch etwa 40—100 Mill die dl 100 wird mit etwa 120—500 Mill angegeben (*Loffler* [15] *Bieling* [3] u a) Der Tod tritt meist innerhalb 24 Std ein Auf die Injektion abgetoteter Typhus Bakterien (etwa 1,5—6 Milliarden) gehen die Tiere ebenfalls ein Der Exitus ist also eine Intoxikationsfolge durch Endotoxin Da die todlichen Dosen bei Applikation abgetoteter Keime erheblich hoher liegen (um das 12 bis 150fache) muß bis zur Erzeugung der letalen Giftmengen bei Infizierung mit lebenden Bakterien eine entsprechende Keimvermehrung unterstellt werden

Durch Vorbehandlung mit subletalen Mengen abgetoteter Bakterien (Impfung) laßt sich die Toleranz gegenuber Typhusbakterien steigern es uberleben mehr Tiere und die Fieberreaktionen gehen zuruck Der Schutz wird noch bis gegen dl 100 effektiv In Untersuchungen von *Bieling* gingen auf die Infizierung mit 500 Mill lebender Typhus Bakterien samtliche 8 Kontrolltiere ein wahrend 20 mit steigenden Mengen Impfstoff immunisierte Ratten samtlich uberlebten Die Entwicklung eines *antiinfektiosen Schutzes* kann daraus abgeleitet werden Seine quantitative Begrenzung zeigt sich an der beschrankten Steigerungsfahigkeit der Test Infizierungsdosis auf 2000 Mill Keime gingen 4 Impftiere von 7 gepruften ein auf 5000 Mill Keime starben alle 5 Die Menge von 5000 Mill Typhusbakterien stellt zwar etwa das 50fache der dl 100 mit lebenden Bakterien dar bleibt aber offenbar hinter der einfachen dl 100 abgetoteter Bakterien zuruck bei dem von *Loffler* benutzten Stamm entsprachen 6 Milliarden abgetoteter Bakterien der dl 50 bei der Maus Es hat also den Anschein daß bei einem Giftgehalt der zur Immunisierung verwendeten Infizierungsdosis unterhalb der Giftschwelle abgetoteter Bakterien der Immunisierungsgrad tierexperimentell (bei Ratten Mausen) in bestimmter Richtung ausgewertet werden kann

Der (aktive) *Tierimmunisierungsversuch* laßt sich so auch zum Vergleich der Impfstoffe (*Prigge* [20]) und Prufung neuer Impfstoffe Bestimmung der Haltbarkeitsdauer und dgl durch Mitfuhren eines stabilen Standard Trockenimpfstoffes heranziehen Unterschiedliche Immunisierbarkeit des jeweils benutzten Tiermaterials (durch Futterung Jahreszeit und dgl) laßt sich auf diese Weise als Storfaktor ausmerzen

Von der *Eignung von Versuchstieren zur quantitativen Austitrierung eines Schutzes* gegen eine Infektion mit lebenden Typhusbakterien wird auch zum Nachweis humoraler Schutzstoffe Gebrauch gemacht Die Applikation von Impfstoff fuhrt zur Bildung von Antikörpern die mit dem Serum (großerer Versuchstiere Menschen) passiv uber

tragbar sind z B auf Maus und Hühnerembryo Der passive Mauseschutzversuch erlaubt Variationen und kann der Klarung verschiedener Fragen dienen

1 zum Vergleich unterschiedlich hergestellter Impfstoffe
2 zur Bemessung eines etwaigen Heilwertes des Serums
3 zur Analyse der Beziehung des Schutzwertes zur Therapie und zu anderen Serumantikörpern (z B Agglutininen)

Eingeschränkt wird der Mäuseschutzversuch durch den Umstand daß beim aktiv immuni sierten Organismus offenbar nur ein Teil der Schutzstoffe im Serum auftritt und ein eigener Schutz auch noch ohne humorale Antikorper vorliegen kann. Immerhin ließ sich durch den Mäuseschutzversuch u a feststellen daß Schutzvermögen und Agglutinintiter eines Immunserums nicht konform gehen trotz O und Vi Agglutininen in einem Serum (z B nach Immunisierung mit formalin oder perjodsäurebehandelten Typhus Bakterien) kann der Schutzwert eine erhebliche Einbuße erfahren. Es ist nicht zulassig allein aus einem ansehnlichen Anti Vi Titer bei Impflingen auf den Schutz und die Güte des benutzten Impfstoffes zuruckzuschließen, so wunschenswert im gesamten diese Agglutinine auch sind Nach den Arbeiten von *Felix* u Mitarb allerdings soll im passiven Mauseschutzversuch der Schutz gegen lebende *Typhusbakterien dem Vi Agglutinin Titer und der gegen Hitze abgetotete (Endotoxin = O* Antigen) dem O Agglutinin Titer des Serums doch konform gehen *(H Schmidt)* Auch das Umgekehrte gilt ein Serum mit geringem Agglutiningehalt (z B ohne O und Vi Antikörper) kann eine ähnlich hohe Schutzkraft entfalten wie ein anderes Serum mit deutlichem Agglutininspiegel (*Wolters* u Mitarb [32])

Diese Befunde sind fur die Beurteilung der Brauchbarkeit von Widal Reaktionen als *Maß des Impfschutzes geimpfter Personen von betrachtlicher Bedeutung Die Agglutinine sind also nicht identisch mit den Schutzstoffen schlechthin*

Auch der Gehalt von Anti (Endo-)toxin von Immunseren gewonnen nach Vorbehandlung mit unterschiedlich hergestellten Impfstoffen, laßt sich im Mauseschutzversuch vergleichend prufen Dabei ist zu beobachten daß ein Immunserum mit guter antiinfektiöser Wirkung im Schutzversuch trotz eines reichen Gehaltes an O Agglutininen nur eine beschrankte Menge Endotoxin, das ja als identisch mit dem O Antigen angesehen wird zu neutralisieren vermag (höchstens etwa 5 dl/min fur Mause) Rückschlusse von der agglutinatorisch feststellbaren Titerhöhe an O Antikorpern auf den Grad der anti infektiösen und der anti (endo-)toxischen Funktion eines Immunserums (und damit schließlich ja auch auf die Brauchbarkeit der zu ihrer Gewinnung benutzten Impfstoffe) sind also kaum angangig Dies trifft auch fur andere Verfahren zu (Hamagglutination Immunprazipitation)

Zusammengefaßt sei festgestellt daß der *Tierversuch* (aktive und passive Immunisierung von Mausen u a) innerhalb bestimmter Grenzen zur Prufung und zum Vergleich unterschiedlich hergestellter Impfstoffe geeignet ist. Eine der Prufung von Toxoid Impfstoffen vergleichbare Auswertung ist wegen der differenten Verhaltnisse bei antitoxischer und antiinfektioser Immunisierung jedoch nicht moglich

Die Bedeutung dieser Aufgabe wird allgemein erkannt Die WHO ließ 1956 in einer Reihe von Laboratorien Vergleichsuntersuchungen mit verschiedenen Impfstoffpraparaten teils durch Hitze teils durch Alkohol abgetotete Bakterien enthaltend durchfuhren Als Maß diente die aktive Immunisierung von Mausen, die Analyse von Kaninchen Immunseren auf Agglutinine und Schutzstoffe (im passiven Mauseversuch) und die Hamagglutination Die Laboratoriumszensuren deckten sich aber nicht (*Heymann* [11]) mit der Auswertung der Impfstoffe 1954/55 in Jugoslawien bei etwa 80 000 Personen In der Schutzwirkung von Menschen war der Impfstoff aus hitze-abgetoteten und phenol konservierten Keimen offensichtlich uberlegen Das Problem ein Maß fur die Brauchbarkeit der Typhus Impfstoffe zu finden, bedarf also noch weiterer intensiver Bearbeitung

Durchfuhrung der Impfung

Zur parenteralen Applikation des Impfstoffes wird allgemein die *subkutane Injektion* bevorzugt In der Regel wird hierzu bei Massenimpfungen die Gegend etwa handbreit unter dem Schlusselbein gewahlt aber auch andere Injektionsstellen sind moglich

Bei der *Erstimpfung* werden im allgemeinen 3 Injektionen vorgenommen mit 0 5 1 0 und 1 0 ccm Der Abstand der einzelnen Injektionen soll im Durchschnitt 1 Woche betragen (nicht unter 5 Tage) Laßt sich in Einzelfallen dies ubliche Intervall nicht ein halten sind auch von einer maßigen Verlangerung der Abstande die die Abwicklung des Impfprogramms auf z B 1 Monat hinauszogern kaum Nachteile fur den Erfolg zu erwarten

Zur *Wiederholungsimpfung* begnugt man sich mit 1 einmaligen Injektion (meist 1 0 evtl auch 0 5 ccm) sofern das Intervall 3 Jahre nicht uberschreitet Wiederholungs impfungen kommen in Betracht bei Personen die sich uber langere Zeit in seuchen gefahrdetem Milieu aufhalten

Bei Personen hoheren Alters (uber 50 Jahre) wird die Reduzierung der Dosen auf die Halfte empfohlen Ebenfalls ist bei Kleinkindern die Dosis altersentsprechend zu verringern Ab 2 Lebenshalbjahr bestehen keine Bedenken gegen die Schutzimpfung wenn nicht eine akute Erkrankung vorliegt Die *Gegenindikationen* decken sich etwa mit denen bei der Keuchhustenschutzimpfung (Seite 88)

Neuerdings wurde von einigen Autoren die *intradermale Applikation* empfohlen (*Viridis* [31] *Tuft* [30] u a) man injiziert bei der 3maligen Basisimpfung 0 05—0 1 (*evtl 0 2?) ccm bei der Auffrischungsinjektion 1mal 0 1 ccm Der intradermalen Imp* fung wird eine bessere Vertraglichkeit bei gleicher Immunisierungsleistung nachge ruhmt großere Erfahrungen mit ihr liegen bei uns noch nicht vor

Es hat sich als zweckmaßig erwiesen zeitlich die Impfungen nachmittags vorzunehmen da dann etwaige leichtere Impfreaktionen u U schlafend uberstanden werden konnen

Das *Intervall zwischen Erst und Wiederholungsimpfung* wird bestimmt durch die Dauer die man fur den Impfschutz ansetzt. Eine Reihe von Faktoren spielen hierbei eine Rolle und sind zu beachten u a

1 Die individuelle Immunisierungsfahigkeit Ausgezeichneten Immunantikorperbildnern stehen vollige Versager gegenuber obwohl die Impfung rite und mit einem bei anderen Impflingen bewahrten Impfstoff durchgefuhrt wurde Außere Einflusse konnen mit hereinspielen und sich ungunstig auswirken z B vorausgegangene Erkrankungen schlechter Ernahrungszustand bei unterwertiger Eiweiß und Vitaminversorgung u dgl Eine geringere Immunisierbarkeit vieler Versuchstiere in den Wintermonaten ist er wiesen fur den menschlichen Organismus zwar fur Typhusimpfungen nicht nachgewie sen aber durchaus im Bereich des Moglichen
2 Verschiedenheit der Impfstoffe (s oben)
3 Der Grad der Infektionsgefahrdung

Im Einzelfall kann bei der Variabilitat der verschiedenen angefuhrten Momente die Frage nach der mutmaßlichen Befristung der *Schutzdauer* praktisch nicht beantwortet werden Die Erfahrungen an großeren Kollektiven haben gezeigt daß dem *allmahlichen Nachlassen des Impfschutzes* durch eine Auffrischungsimpfung *nach etwa 1 Jahr* im Durchschnitt ausreichend begegnet werden kann Gleichwohl konnen besondere

Umstände (Einreise in ein Seuchengebiet) auch einen früheren Zeitpunkt der Wiederholungsimpfung (z. B. nach 6 oder 9 Mon.) rechtfertigen. Andererseits wird auch eine Reihe von Personen, deren Impfung schon länger als 1 Jahr zurückliegt, noch über einen gewissen Schutz gegenüber mäßigen Infektionsdosen verfügen.

Die Schutzdauer nach Impfung mit Adsorbat-Impfstoffen wird nicht als nennenswert verlängert angesehen.

Wie weit unspezifisch die Immunkörperbildung begünstigt werden kann (Vitamine, biogene Stimulatoren u. dgl.), sei dahingestellt; bei Massenimpfungen wurden solche Stoffe bisher kaum einbezogen.

Bei gegebener Indikation läßt sich die Typhus-Schutzimpfung mit anderen Impfstoffen kombinieren. Eine Kombination mit Cholera-Impfstoff stellt z. B. die *Tetra-Vakzine* (Hoechst) dar.

Impfreaktionen

Sie sind, wie schon mehrfach angedeutet, abhängig von der Individualität sowohl des Impflings wie des Impfstoffes. Wenn nachstehend die Impfreaktionen körperlicher Art (sog. Nebenwirkungen, Komplikationen, Impfschaden) von den Impfreaktionen immunbiologischer Natur gesondert behandelt werden, so ist diese Scheidung zwar etwas erzwungen, aber aus didaktischen Gründen zweckmäßig.

Körperliche Impfreaktionen

Von vielen Impflingen wird die Impfstoffapplikation reaktionslos und ohne nennenswerte Beschwerde vertragen; besonders für die Wiederholungsimpfungen trifft dies zu.

Bei manchen Impflingen stellt sich innerhalb der ersten 10—24 Stunden lokal eine Rötung und Schwellung der *Impfstelle* ein, die auch mit leichtem Spannungsschmerz verbunden sein kann. Letzterer klingt meist nach 1—2 Tagen ab; eine Infiltration kann länger anhalten (bes. bei Adsorbatimpfstoffen). Zuweilen schwellen auch die regionären Lymphknoten an. Zu tiefer Einstich und (versehentlich) intramuskuläre Injektion können Anlaß zu gesteigerten Lokalreaktionen abgeben.

Die lokalen Entzündungserscheinungen sind örtliche Reizwirkungen der resorbierten Giftstoffe. Da hinsichtlich der Auslösung von Lokalreaktionen Unterschiede bei den einzelnen Typhus-Bakterienstämmen zu beobachten waren, werden zur Herstellung der Impfstoffe solche von möglichst geringer Reizwirkung, sonst aber gleich guter Antigenqualität ausgewählt. Auf den problematischen Wert von Entgiftungsmaßnahmen wurde bereits hingewiesen. Wenn auch also eine gewisse örtliche Reizwirkung unvermeidbar ist, so darf dies doch nicht so verstanden werden, daß der Preis besserer Immunisierung stets eine stärkere Unverträglichkeit sein müsse. Auch Impfstoffe (offenbar) gleicher Wirksamkeit können recht unterschiedlich verträglich sein.

Der Reaktionsgrad läuft meist mit der applizierten Impfstoffmenge parallel. Die bei der intradermalen Impfung verwendeten niedrigeren Dosen erklären die als besser bezeichnete Verträglichkeit dieser Applikationsweise. Zwar wurde von dieser Methode (bes. zur Wiederholungs-Impfung) im letzten Krieg bei Hunderttausenden amerikanischer Soldaten auf dem ostasiatischen Kriegsschauplatz Gebrauch gemacht, aber bei der relativ geringen Anzahl der dort in der US-Armee aufgetretenen Typhusfälle

(etwa 350) erscheınt eın exakter Vergleıch der Immunısıerungsleıstung der beıden Ver fahren daraufhın kaum moglıch

Frısch hergestellte Impfstoffe sınd vıelfach wenıger gut vertraglıch als langer ab gelagerte Es wurde aber bereıts angedeutet daß hıerbeı dıe Vertraglıchkeıtszunahme mıt eıner ımmunsatorıschen Eınbuße verknupft seın kann

An *Allgemeınreaktıonen* auf dıe Impfung hın konnen sıch eınstellen Unbehagen Übelkeıt Abgespanntheıt Frosteln leıchte Temperatursteıgerung Schweißausbruch Kopfschmerzen verbunden mıt Schlafstorung Außerdem leıchte Durchfalle (recht haufıg) Beı den ersteren Symptomen handelt es sıch um Folgen zentraler Gıftwırkung dıe Darmreızung brıngt dıe enterotrope Valenz zum Ausdruck Im Blutbıld wırd nıcht selten eıne Vermınderung der Leukozyten festgestellt

Beı Alkoholgenuß konnen dıe Impfreaktıonen verstarkt ın Erscheınung treten seıne Vermeıdung ıst zu empfehlen

Aus der Nachkrıegszeıt wurde gehauft uber Beobachtungen schlechterer Vertraglıch keıt der Impfungen berıchtet Wıe weıt hıerbeı der schlechte Ernahrungszustand vıeler Impflınge oder andere Faktoren Schuld trugen laßt sıch schwer abgrenzen Kınder und Jugendlıche reagıeren oft nur gerıngfugıg

Immunbıologısche Impfreaktıon

Der bedeutsamste *ımmunbıologısche Vorgang* nach eıner Applıkatıon von Typhus Impfstoff ıst das Auftreten von Schutzstoffen ın Gewebe und Blut Außerdem treten nach der Impfung meıst Agglutınıne auf dıe den Vorzug leıchter serologıscher Erfaß barkeıt haben Zwıschen Agglutınıntıter und Impfschutz eınen Zusammenhang zu suchen und den eınen als Maß des anderen zu nehmen lag nahe Es hat sıch jedoch gezeıgt daß dıes nıcht angangıg ıst auch Sera ohne Agglutınıne konnen noch ım Mauseversuch Schutzstoffe aufweısen

Überdıes wurden beım Tıer ın Immunısıerungsversuchen festgestellt bakterıolytısche und bakterızıde prazıpıtıerende und komplementbındende Antıkorper mıt den Agglutınınen sınd sıe nıcht ıdentısch

Entsprechend der komplexen Antıgen Zusammensetzung dıe dıe TAB Vakzıne darstellt kommt es zur Ausbıldung verschıedener Agglutınıne fur dıe eınzelnen Antı genfaktoren Abweıchungen bestehen hınsıchtlıch der Tıterhohe was z T als Folge des unterschıedlıchen ımmunısatorıschen Impulses angesehen werden kann

H Agglutınıne treten ofter und reıchlıcher auf als O Agglutınıne ob dıes mıt der durch dıe begrenzte Vertraglıchkeıt des O Antıgens (= *Endotoxın) beschrankten Applıkatıonsdosıs* alleın zusammenhängt seı dahıngestellt Der O Tıter uberschreıtet selten den Wert von 1 100 beı vıelen Impflıngen sınd aber uberhaupt keıne O Antıgene nachweısbar Der H Tıter kann betrachtlıch uber 1 100 hınausgehen Dıe Agglutınıne erscheınen etwa 1 Woche nach der Impfung ım Serum erreıchen 3—4 Wochen spater das Tıter Maxımum und fallen dann ındıvıduell unterschıedlıch ın den folgenden Monaten allmahlıch ab aber selbst 1 bıs 1½ Jahre nach der Impfung können H Agglutınıne noch nachweısbar seın

Fur dıe Beurteılung des Impferfolges kann dıes seı nochmals betont aus dem Er gebnıs der Wıdal Reaktıon beı Impflıngen keın Ruckschluß gezogen werden Dıe Ver haltnısse lıegen hıer entschıeden anders als z B nach Toxoıd Impfungen wo der Antıtoxınspıegel zur Bemessung des Schutzes bzw erneuter Schutzbedurftıgkeıt Auf schluß gıbt Es mag cum grano salıs angangıg seın den Agglutınınnachweıs nach TAB

Impfung als Anhalt für den Eintritt immunbiologischer Wirkungen zu werten, nicht aber das Umgekehrte, ohne ihn diese auszuschließen.

In anderer Hinsicht kommt den postvakzinalen Agglutininen jedoch erheblich praktische Bedeutung zu: sie stören die Auswertbarkeit der *Widal-Reaktion* bei erkrankten Impflingen. Selbst bei jahrelang zurückliegenden Impfungen sind sogenannte „anamnestische Reaktionen" im Verlauf andersgearteter (nicht salmonellenbedingter) Erkrankungen (z. B. Fleckfieber) nicht ausgeschlossen. Von mancher Seite wird der Widal-Reaktion unter solchen Umständen darum jede diagnostische Brauchbarkeit abgesprochen. Bei Krankheitsverdacht ist eine serologische Frühdiagnose aus Titerwerten im Bereich der üblichen postvakzinalen Reaktionen zwar nicht möglich, auch die Feststellung von H-Agglutininen (ausschließlich) ist ohne Beweiswert, aber ein *Ansteigen der Titerhöhe* im Laufe der Erkrankungen, besonders der O-Agglutinine über 1 : 200, eventuell auch Vi-Agglutinine über 1 : 40, vermag doch einen wertvollen Fingerzeig zu geben, der ätiologischen Klärung durch bakteriologischen Erregernachweis erhöhte Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Die Möglichkeit der Serodiagnose typhöser Erkrankungen nach Schutzimpfung erweist sich also fraglos als erschwert, aber bei Beachtung der gebotenen Einschränkung doch, sofern man den Aufwand der getrennten Rezeptorenanalyse nicht scheut, nicht als von so geringem Wert, daß ihre Vernachlässigung gerechtfertigt wäre.

Als weitere immunbiologische Reaktion auf die Typhus-Impfung wird von manchen Autoren eine *Zustands-Veränderung der normalen Resistenz*, gekennzeichnet durch eine vorübergehende, auf einige Tage befristete Dispositionssteigerung für andere Infektionen angenommen, die der Resistenzzunahme durch die dann einsetzende spezifische Immunisierung vorausgehen soll. Die These der sogenannten „negativen Phase" stützt sich auf Feststellungen von *Wright* über den Abfall der Normalantikörper (*Opsonine*, *Tropine* u. a.) im Blut im Anschluß an Impfstoff-Injektionen. Wie auf S. 158 ausgeführt, ist sie keineswegs bewiesen. Man deutet den Vorgang als Folge einer Bindung der Normalantikörper an das Antigen. *Das verfänglich bestechende Schlagwort der „negativen Phase" wurde von anderer Seite affektvoll als „Phrase" (Czerny) bezeichnet.*

Komplikationen, Indikation und Gegenindikation

Bei der Behandlung dieses Themas muß ein Unterschied gemacht werden im Verhalten normaler Personen (d. h. solcher, die nicht typhusinfiziert sind) und von Personen kurz vor oder in der Inkubation einer typhös-paratyphösen Infektion.

Die Injektion von Typhus-Vakzinen stellt neben dem dominierenden Provokationsreiz für spezifische Antikörper auch einen solchen auf andere Antigen-Antikörper-Auseinandersetzungen des Organismus dar, also unspezifischer Art. Das Vorliegen einer akuten Erkrankung wird zwar wohl stets eine Kontraindikation zur Typhus-Impfung darstellen, bei Vorhandensein latenter, unerkannter Infekte liegt eine Stimulierung aber im Bereich des Möglichen. Mehrfach ist das Aufflackern tuberkulöser Prozesse beschrieben worden, vereinzelt auch die Aktivierung von Herpes lab. und zoster, die Auslösung eines Malaria-Rezidivs, rheumatischen Schubs, appendizitischer Beschwerden bei chronischer Entzündung und anderer Herdreaktionen. Bis zu einem gewissen Grad sind diese Wirkungen nach Vakzine-Injektionen vergleichbar der anderer unspezifischer Reizkörper und als Kontraindikationen zu beachten, obwohl sie in Einzelfällen auch günstigen Charakter annehmen können, z. B. bei chronischem Rheu-

matismus Arthritis u a Aus diesem Grund wird auch der Vornahme einer Typhus Impfung bei Poliomyelitis Epidemien widerraten um einer Manifestierung eines latenten Infektes vorzubeugen Wie weit man in der poliogefahrdeten Saison der Sommer und Herbstmonate uberhaupt auf eine Typhus Impfung verzichten soll laßt sich generell kaum entscheiden Fur rein prophylaktische Impfungen empfiehlt es sich andere Jahreszeiten zu bevorzugen (optimal Mai/Juni) beim Vorliegen akuter Typhusgefahr muß man Nutzen und Risiko unter den gegebenen Verhaltnissen abwagen

An anderen Schaden nach Vakzination wurden beobachtet Neuritiden Meningitis und Enzephalitis Agranulozytose Myoblastose Thrombose Hauterscheinungen urtikarieller und anderer Art anginose Beschwerden u a Betroffen waren bei den ersteren Komplikationen vorwiegend Nerven und Gefaßsystem (Zusammenstellung neuerer Lit angaben bei *Raettig*) In Zusammenhang gebracht werden diese Nebenwirkungen teils mit dem (Endo)Toxin teils mit allergischen Vorgangen Einzelne Falle von Impfschaden sind todlich verlaufen *Bingold* charakterisiert das Risiko der Typhus Impfung trotzdem als sehr gering er rechnet mit einer *Komplikationsrate* schwererer Falle von etwa 1 150000 Die Vertraglichkeit der Impfung bzw die Haufigkeit der Nebenwirkungen stehen dies sei abschließend nochmals hervorgehoben mit der Art des verwendeten Impfstoffes und des (pravakzinalen) Gesundheitszustandes der Impflinge in unmittelbarem Zusammenhang so eng daß jede Zahlenrelation doch nur als Beispiel der durchschnittlichen Großenordnung zu verstehen ist Selbst uber die sehr umfangreichen Impfreaktionen der ersten Nachkriegszeit (z B obligatorisch in Niedersachsen DDR u a Orten) sind recht verschieden lautende Urteile abgegeben worden (vgl 6)

Kontraindiziert ist die Typhus Schutzimpfung daher bei Infektionen anderer Art (im Erkrankungs Inkubations und Rekonvaleszenzstadium besonders bei Tuberkulose Poliomyelitis Malaria Herpes labialis u H zoster) und rheumatischen Schuben

Die *Indikationsstellung ist besonders sorgsam zu prufen* bei alteren Personen (Vorliegen von Gefaß und Nervenerkrankungen) Allergikern bei regionarer Zunahme der Polio Falle u a

Die Verringerung der Impfdosen und die Vergroßerung der Impfintervalle kann u U zu einer besseren Vertraglichkeit beitragen.

Impfung zu Epidemiezeiten (Inkubationsimpfung)

In der Natur jeder aktiven Schutzimpfung liegt die Pramisse den Erkrankungsschutz rechtzeitig d h vor der Infizierung zu schaffen Bei den Impfungen aus außerem Anlaß z B bei beruflicher Gefahrdung (Krankenpflegepersonal) vor der Ausreise in starker endemisch verseuchte Gebiete oder bei der Einziehung von Truppen wird diese Voraussetzung erfullt Ganz anders liegen die Verhaltnisse bei Ausbruch einer Epidemie unter einer nichtgeimpften Bevolkerung Im engeren Verseuchungs Umkreis laßt sich nicht erkennen wer bereits infiziert ist und sich in der 1 bis 3wochigen (im Durchschnitt etwa 2wochigen) Inkubation befindet Besteht unter solchen Verhaltnissen uberhaupt noch die Moglichkeit zu einer gunstigen Auswirkung der Impfung oder ist eher mit einem nachteiligen Einfluß im Sinne einer Aktivierung der Infektion zu rechnen? Beeintrachtigt die — oben diskutierte — negative Phase im An

schluß an die Impfung die Chancen der Infektbewältigung? Stellt die Inkubation einer typhösen Infektion eine ähnliche Kontraindikation für die Impfung dar, wie sie für die Infektionen anderer Art geltend gemacht werden muß? Diese Fragen sind außerordentlich bedeutsam. Letzten Endes hängt von ihnen ab, wie weit man bei akuten Epidemie-Ausbrüchen in Abwägung eines etwaigen Risikos von Impfschäden in Einzelfällen einer bedrohten Bevölkerung einen Impfschutz anempfehlen oder gar anordnen darf.

Diskutiert wird über dieses Thema schon seit dem 1. Weltkrieg, wo besonders schwere Erkrankungsverläufe nach einer Impfung im Inkubationsstadium von einigen Autoren beschrieben, von anderen derartige Zusammenhänge negiert wurden. Auch eine Provokationswirkung der Impfung mit vermehrter Erkrankungszahl wurde angegeben (*Krehl* u. a.), von anderer Seite aber nur als eine beschleunigte Vorwegnahme des Erkrankungseinbruches bei gleichbleibender Gesamtbilanz gedeutet (*Otto* u. *Schäfer* [16], ausführl. Lit. bei *Raettig* [21], S. 138 u. f.).

1946 teilte *Rößle* (22) den Sektionsbefund von 5 Todesfällen im Anschluß an eine kurz vorausgegangene Typhus-Impfung während der Berliner Epidemie 1945 mit, bei denen er ausgedehnte hämorrhagische Reaktionen und Schleimhautblutungen nachweisen konnte, die er als „Herdreaktion an den typhösen Krankheitsorten" und als „Äußerungen rasch erfolgender Umstellung der Endothelien" interpretierte. Das Reaktionsbild trug offensichtlich Züge allergischer Veränderungen; wieweit es pathogenetisch dem Shwartzman-Sanarelli-Phänomen entsprach, läßt sich nicht entscheiden.

Raettig (21) berichtete auf Grund ausgedehnter Erfahrungen bei der Typhusepidemie in Mecklenburg 1945—1947 und der Analyse von 1700 Inkubationsimpfungen, außerdem gestützt auf das Ergebnis einer Ärzteumfrage dort, über folgende Beobachtungen:

1. Bei Personen, die innerhalb von 48 Stunden nach der 1. Injektion von Typhus-Vakzine erkrankten, verlief die Erkrankung schwerer, mit mehr Komplikationen und einer höheren Letalität (24,5% unter 204 Fällen) als bei Nichtgeimpften (19% Letalität).
2. Bei Personen, die nur 1 (oder auch 2) Impfstoff-Applikationen erhalten hatten, also unvollständig geimpft waren, bewirkte die Impfung innerhalb der nächsten 48 Stunden sowohl eine Verkürzung der Inkubationszeit als auch eine überdurchschnittliche Häufung der Erkrankungsausbrüche. Da eine Erhöhung der Gesamtmorbidität der Inkubationsgeimpften aber nicht nachweisbar war, handelte es sich offenbar um eine Vorwegnahme auch sonst manifest gewordener Erkrankungen.
3. Bei Personen, die die 3. Impfstoff-Applikation oder eine Wiederholungs-Impfung erhalten hatten, zeigten sich keinerlei nachteilige Impfwirkungen, statt dessen aber eine deutliche Letalitätsminderung gegenüber ungeimpft Erkrankten.

Raettig sieht in der Störung immunbiologischer Vorgänge während der Inkubationsphase durch die 1. oder 2. Vakzine-Applikation bei noch unvollständig immunisierten Personen die Ursache des — in einer „negativen Phase" — vorzeitig provozierten Erkrankungsausbruchs und der schlechteren Prognose. Bei ausreichend vorgeimpften Personen (2 Injektionen können hierzu bereits genügen) vermag eine Impfstoffapplikation nicht mehr die Auseinandersetzung mit eindringenden Typhus-Erregern zu beeinträchtigen.

Auf Grund seiner Erfahrungen lehnt *Raettig* das Impfen im Epidemiefall ab, „weil sie — bei bereits inkubierten Personen Erkrankungen pro oziert und zu besonders bösartiger Verlaufsform des Typhus Veranlassung geben kann und weil sie — auch bei gut funktionierendem Meldewesen und eiligster Organisation der Impfung zu spät kommt, um der geimpften Population noch einen wirksamen Schutz gegen schwere Erkrankung geben zu können".

Untersuchungen über Inkubationsimpfungen liegen im Schrifttum nur recht spärlich vor. Von *Bertram* (2) wurde eine Typhus-Epidemie beschrieben, die 1941 unter Verpflegungsteilnehmern eines Pariser Soldatenheimes ausgebrochen war und bei der sich der Infizierungstermin ziemlich genau festlegen ließ. Durch einen Zufall wurde bei

matismus Arthritis u a Aus diesem Grund wird auch der Vornahme einer Typhus Impfung bei Poliomyelitis Epidemien widerraten um einer Manifestierung eines latenten Infektes vorzubeugen Wie weit man in der poliogefährdeten Saison der Sommer und Herbstmonate überhaupt auf eine Typhus Impfung verzichten soll läßt sich generell kaum entscheiden Für rein prophylaktische Impfungen empfiehlt es sich andere Jahreszeiten zu bevorzugen (optimal Mai/Juni) beim Vorliegen akuter Typhusgefahr muß man Nutzen und Risiko unter den gegebenen Verhältnissen abwägen

An anderen Schäden nach Vakzination wurden beobachtet Neuritiden Meningitis und Enzephalitis Agranulozytose Myoblastose Thrombose Hauterscheinungen urtikarieller und anderer Art anginöse Beschwerden u a Betroffen waren bei den ersteren Komplikationen vorwiegend Nerven und Gefäßsystem (Zusammenstellung neuerer Lit angaben bei *Baettig)* In Zusammenhang gebracht werden diese Nebenwirkungen teils mit dem (Endo-)Toxin teils mit allergischen Vorgängen Einzelne Fälle von Impfschäden sind tödlich verlaufen *Bingold* charakterisiert das Risiko der Typhus Impfung trotzdem als sehr gering er rechnet mit einer *Komplikationsrate* schwererer Fälle von etwa 1 150 000 Die Verträglichkeit der Impfung bzw die Häufigkeit der Nebenwirkungen stehen dies sei abschließend nochmals hervorgehoben mit der Art des verwendeten Impfstoffes und des (prävakzinalen) Gesundheitszustandes der Impflinge in unmittelbarem Zusammenhang so eng daß jede Zahlenrelation doch nur als Beispiel der durchschnittlichen Größenordnung zu verstehen ist Selbst über die sehr umfangreichen Impfreaktionen der ersten Nachkriegszeit (z B obligatorisch in Niedersachsen DDR u a Orten) sind recht verschieden lautende Urteile abgegeben worden (vgl 6)

Kontraindiziert ist die Typhus Schutzimpfung daher bei Infektionen anderer Art (im Erkrankungs Inkubations und Rekonvaleszenzstadium besonders bei Tuberkulose Poliomyelitis Malaria Herpes labialis u H zoster) und rheumatischen Schüben

Die *Indikationsstellung ist besonders sorgsam zu prüfen* bei älteren Personen (Vorliegen von Gefäß und Nervenerkrankungen) Allergikern bei regionärer Zunahme der Polio-Fälle u a

Die Verringerung der Impfdosen und die Vergrößerung der Impfintervalle kann u U zu einer besseren Verträglichkeit beitragen.

Impfung zu Epidemiezeiten (Inkubationsimpfung)

In der Natur jeder aktiven Schutzimpfung liegt die Prämisse den Erkrankungsschutz rechtzeitig d h vor der Infizierung zu schaffen Bei den Impfungen aus äußerem Anlaß z B bei beruflicher Gefährdung (Krankenpflegepersonal) vor der Ausreise in starker endemisch verseuchte Gebiete oder bei der Einziehung von Truppen wird diese Voraussetzung erfüllt. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei Ausbruch einer Epidemie unter einer nichtgeimpften Bevölkerung Im engeren Verseuchungs Umkreis läßt sich nicht erkennen wer bereits infiziert ist und sich in der 1 bis 3wöchigen (im Durchschnitt etwa 2wöchigen) Inkubation befindet Besteht unter solchen Verhältnissen überhaupt noch die Möglichkeit zu einer günstigen Auswirkung der Impfung oder ist eher mit einem nachteiligen Einfluß im Sinne einer Aktivierung der Infektion zu rechnen? Beeinträchtigt die — oben diskutierte — negative Phase im An

Raettig vergleichbar sein Ähnlich minutiose Erhebungen wie sie von *Raettig* unter Bezug des Erkrankungsverlaufes auf das Intervall zwischen den Terminen der Impfung und des Erkrankungsausbruches und auf den Charakter der Impfung (1 2 Injektion oder Wiederholungsimpfung) angestellt worden sind wurden allerdings von anderen Autoren nicht bekannt gegeben Auch an Ausdehnung haben aller Wahrscheinlichkeit nach die Epidemie in Mecklenburg und Berlin die epidemische Typhuszunahme in den westdeutschen Bundesländern ubertroffen so daß hier von vornherein weniger Falle von Inkubationsimpfungen vorkamen Andererseits darf nicht ubersehen werden daß damals die Bevolkerung in Berlin und Ostdeutschland sich in einem *wesentlich schlechteren Ernahrungs und Allgemeinzustand befand dessen Rolle beim* Zustandekommen der von *Roßle* beschriebenen anatomischen Veranderungen als Niederschlag biologischer Vorgange (pathergischer Reaktionen) nicht zu umreißen ist

Um nun abschließend nochmals die Kernfrage aufzugreifen ob man wahrend einer Typhus Epidemie Typhus Schutzimpfungen vornehmen darf so erscheint unter Berucksichtigung der vorliegenden Erfahrungen folgende Einstellung als berechtigt

Richtlinien fur die Typhusschutzimpfung in Epidemiezeiten

1 Wiederholungsimpfungen konnen unbedenklich durchgefuhrt werden (ausgenommen die oben aufgezahlten Kontraindikationen)
2 Mit Erstimpfungen soll gegebenenfalls so fruh wie moglich (nach Bekanntwerden der Epidemie) begonnen werden um Inkubationsimpfungen zu vermeiden (aber ob es eine war weiß man ja erst hinterher) Kleine Dosen sind zu bevorzugen (*Schafer* [23]) bei subkutaner Applikation 0 1 0 25 und 0 5 ccm bei intrakutaner Applikation 0 1 0 1 und 0 2 ccm Der Gemeine Nutzen uberwiegt bei Epidemien eine evtl Impfschadigung im Einzelfall
3 Personen der Wohn und Arbeitsplatz Gemeinschaft Typhus Kranker werden nicht geimpft.
Das Auftreten initialer Erkrankungserscheinungen erlaubt eine rasche Verdachtsdiagnose und Einleitung antibiotischer Therapie rechtzeitige antibiotische Behandlung vermag in der Regel die Prognose ahnlich gunstig zu gestalten wie eine Impfung Ruckschlage psychologischer Art auf die Impfbereitschaft der Bevolkerung wie sie nach Impfschaden leicht auftreten lassen sich bei diesem Vorgehen unter moglichster Meidung aller Gelegenheiten zu Inkubationsimpfungen am ehesten verhuten
4 Schwere Impfschaden mussen umgehend zur Meldung gebracht werden und geben Veranlassung die Weiterfuhrung der Impfaktion nochmals zu uberprufen
5 Abgelagerte *Impfstoffe sind frischen vorzuziehen*

Schließlich sollen bei der *Frage ob in die Epidemie geimpft werden soll* oder nicht das Ergebnis der Ermittlungen uber die Epidemie Ursache und der bisherige Epidemieverlauf mitberucksichtigt werden Die Dinge liegen anders wenn die Epidemiequelle inzwischen erkannt und ausgeschaltet werden konnte (z B verseuchter Brunnen) und darum mit einem raschen Nachlassen der Explosions Epidemie gerechnet werden kann als bei kausal unklarer Situation Dabei darf nicht ubersehen werden daß bis zur Erkennung der Epidemie in der Regel 2—3 Wochen (Inkubationsdauer verzogerte Meldungen) vergehen Die Organisierung der Impfaktion und Entwicklung

einem Großteil der Verpflegungsteilnehmer nach der Infizierung vor Ausbruch der Erkrankungsfälle, also in der Inkubationszeit eine Typhusimpfung vorgenommen (wahrscheinlich, wenn auch nicht ausdrücklich erwähnt, hat es sich dabei allerdings wohl um eine Wiederholungsimpfung gehandelt). Ein Erkrankungsbefall von 94 (= 7,6%) unter 1236 Soldaten, die im Soldatenheim gegessen und während einer evtl. Inkubation geimpft worden waren, steht einem Erkrankungsbefall von 51 (= 32,7%) unter 156 nichtgeimpften Zivilisten gegenüber. Der Verlauf des Typhus bei den während der Inkubationszeit geimpften Soldaten war wesentlich leichter als bei denen, deren Impfung länger zurücklag. *Bertram* hält diese Beobachtungen als eine Widerlegung der Auffassung „einer negativen Phase des Impfschutzes bei einer während der Inkubationszeit durchgeführten Schutzimpfung". Diese Feststellungen stehen nicht ohne weiteres im Gegensatz zu den andersartigen Beobachtungen von *Raettig* bei Erstimpflingen.

Das Fazit von *Raettig* hat die Versammlung deutscher Hygieniker 1949 in Frankfurt (7) *in beträchtliche Unruhe versetzt und Widersprüche herausgefordert. Bodenwaldt* (7) hob hervor, daß auch die Erfahrungen ausgedehnter Massenimpfungen bei Cholera und Shiga-Ruhr das Vorhandensein einer „negativen Phase" ausschließen lassen. *Krey* (7) erinnerte an die Einstellung der Sanitätsinspektion der deutschen Wehrmacht im letzten Krieg: „Fortsetzung der — zumindestens nicht schadenden — Wiederimpfung in der Inkubationszeit, solange kein Fieberanstieg erfolgt" *(Gutzeit)*. Weiter gab er bekannt, daß 1946/47 bei Impfungen in Hessen während einzelner lokaler Epidemien keinerlei Zwischenfälle gemeldet wurden.

Die Einstellung zur Frage „*Impfung bei Epidemien*" war in der Nachkriegszeit bei den Gesundheitsverwaltungen der einzelnen Bundesländer recht unterschiedlich. Bayern, Württemberg-Baden, Nordrhein-Westfalen führten die Impfungen durch. In Rheinland-Pfalz wurden Hausgemeinschaften Typhus- oder sonstiger Infektionskranker ausgenommen. In Niedersachsen wurden Typhus-Exponierte für 3 Wochen (Inkubation) zurückgestellt. Als Ergebnis wurde 1949 angegeben (*Krey* [7]):

in Bayern: „stärkere Reaktionen bei Impfungen während der Inkubation kommen vor, sind aber erträglich".

in Rheinland-Pfalz: „nennenswerte ernste Impfstörungen wurden nicht beobachtet. Dabei haben sich — unter Einhaltung bestimmter klinischer Gegenindikationen im Einzelfall — die Impfungen auch nach Ausbruch einer Epidemie bewährt".

in Niedersachsen: „Impfschädigungen wurden nicht berichtet (bei obligatorischer Durchführung im ganzen Land 1946/47)".

in Baden: eine Impfung in der „negativen Phase" braucht man nicht zu fürchten. Das Ausmaß der evtl. Schäden steht in keinem Verhältnis zu den positiven Erfolgen, die durch eine Impfung herbeigeführt werden. *(Siebeck)*

in Nordrhein-Westfalen: Trotz anscheinend etwas schwerer als früher verlaufender Allgemeinreaktion nach Typhus-Impfung werden Bedenken, in eine Epidemie hineinzuimpfen, für nicht berechtigt gehalten.

in Berlin: Zwischenfälle bei der obligatorischen Impfung 1947 (vgl. *Rößle*) wurden der Anlaß, von der Wiederholung einer solchen Impfaktion im folgenden Jahr abzusehen *(Lentz* [14]).

In zahlreichen Bundesländern sind also in der ersten Nachkriegszeit Hunderttausende von Typhus-Impfungen vorgenommen worden, ohne daß wie in Mecklenburg oder Berlin ähnlich nachteilige Auswirkungen zur Kenntnis gelangt wären. Hierbei dürfte es sich — im Gegensatz zu dem Pariser Fall — vorwiegend auch um Erstimpfungen gehandelt haben und in dieser Hinsicht mit dem Beobachtungsmaterial von

soll Ein bevorzugter Befall der mittleren Altersklassen (etwa 2 und 3 Jahrzehnt) vorwiegend bei Frauen ist bei Typhus schon seit langem bekannt.

Die Morbiditätsstatistik weist für das Kindesalter auf Grund der registrierten Typhusfälle wesentlich niedrigere Zahlen auf vielleicht auch weil der öfters atypische Infektionsverlauf bei Kindern leichter einer auf das klassische Symptombild orientierten Diagnostik entgeht Gleiche Besetzung der Altersgruppen unter der geimpften und nichtgeimpften Population ist darum Vorbedingung einer Untersuchung des Impf erfolges ein größerer Anteil von Kindern unter den Nichtgeimpften, d h. ein relativ kleinerer Anteil der anfälligeren Erwachsenengruppe führt zwangsläufig zu einer Senkung der Gesamtmorbidität und dementsprechend zu einer Verkleinerung der Spanne zur Impflings Morbidität Beim männlichen Geschlecht bleibt die Erkran kungsbereitschaft beträchtlich hinter der des weiblichen zurück sie nimmt zwar auch *vom Ende des 1 Jahrzehnts an zu und liegt ähnlich wie beim weiblichen Geschlecht* bis etwa zum Ende des 5 Jahrzehnts höher als in der Kindheit, erreicht aber keines wegs die gleichen Grade wie jene Eine etwas niedrigere Männer Morbidität bei einer Typhus Epidemie liegt wie bei manchen anderen Infektionen (vgl *Schäfer* [26]) durch aus im Bereich des Normal Physiologischen und hat mit früheren Wehrdienst Imp fungen nichts zu tun Daraus ergibt sich als weitere Forderung für die Bemessung eines Impferfolges Die *Geschlechtsverteilung* unter der geimpften und nichtgeimpften Population muß ebenfalls einigermaßen übereinstimmen nicht nur in der Gesamt bilanz sondern auch in der Vertretung der einzelnen Altersstufen

Nachstehend werden einige Berichte über Impfaktionen aufgeführt ausführlichere Darstellung findet sich u a bei *Raettig Baerthlein* (1) *Pfeiffer* (17) *Schmidt* (27) u a.

Typhus Morbidität bei Geimpften

Um die Jahrhundertwende brachte *Wright* eine Übersicht über die Erfahrungen mit der Schutzimpfung unter englischen Kolonialtruppen in Indien Ägypten Sudafrika u a O Die Morbidität der Geimpften lag im Durchschnitt um die Hälfte bis zu einem Drittel niedriger als bei den Ungeimpften

Zahlreiche Autoren berichteten in den folgenden Jahren über ähnlich günstige Wirkungen der Impfung hinsichtlich einer Senkung der Erkrankungshäufigkeit. Der Ausbruch des *1 Weltkrieges* gab darum Veranlassung die Durchimpfung der Trup pen vorzunehmen was in den einzelnen Armeen zu unterschiedlichen Zeiten geschah. *Raettig* beklagt das Versäumnis systematisch beweiskräftiges Material für eine ver gleichende Morbiditätsstatistik gesammelt zu haben er glaubt, sich deshalb dem skeptischen Urteil *Friedbergers* anschließen zu müssen, der die Epidemien „als kaum beeinflußt durch die Impfung" bezeichnet *Pfeiffer* vertrat demgegenüber in seinem zusammenfassenden Rückblick auf den Kriegs Typhus nachdrücklich eine gegenteilige Auffassung Als Endresultat ergibt sich, daß die so auffällig geringe Morbidität und Sterblichkeit unserer Millionenheere an Typhus ganz wesentlich als ein Erfolg der Typhus Schutzimpfungen aufzufassen ist Das Hauptargument für die ausschlag gebende Rolle der Schutzimpfung ergibt sich aus der Tatsache daß alle die anderen infektiösen Darmprozesse wie Paratyphus und Ruhr (gegen die nicht geimpft wurde Ref) unseren hygienischen Bestrebungen und Maßnahmen zum Trotz all die Jahre

eines wirksamen Impfschutzes sind mit weiteren 2–3 Wochen zu veranschlagen Sollte die Epidemiekurve sowieso bereits im Fallen begriffen sein wird dies nachhaltig die Überlegungen bezuglich evtl Impfungen beeinflussen Bei nur maßiger Mehrung der Erkrankungsfalle kann im Vertrauen auf die antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten (Chloromycetin) abgewartet werden

Ergebnisse der Typhusschutzimpfung

Fur die *Beurteilung des Wertes* einer Schutzimpfung sind grundsatzlich 2 Indikatoren gegeben Die Erkrankungshaufigkeit und die Erkrankungsschwere der Impflinge im Vergleich zu Ungeimpften Die Morbiditat ergibt sich aus dem Bezug der Erkrankungsfalle zur Bevolkerungsziffer richtiger jedoch zur Zahl der Exponierten unter dem geimpften und ungeimpften Bevolkerungsteil Die letztere Einschrankung wird bei Erhebungen nicht immer gebuhrend beachtet obwohl es ohne weiteres einleuchten muß daß von einem Impfschutz nur dann gesprochen werden kann wenn eine Infizierung vorgelegen bzw die Chance dazu in gleichem Maß d h auch mit annahernd *gleichen Infizierungsquanten und gleichen Erregerstammen* bestanden hat Korrelationen verschiedener Epidemien in verschiedenen Gegenden und zu verschiedenen Zeiten sind darum stets mit Vorbehalt zu werten Gute Vergleichsmoglichkeiten bieten begrenzte Seuchenausbruche in einer teilgeimpften gleich exponierten Bevolkerung

Differenzen der genannten Gradmesser Morbidität und Letalität sind auf die Wirkung einer Impfung nur beziehbar wenn keine sonstigen Einflusse unterschiedlicher Großenordnung mit im Spiele sind also z B eine leidlich einheitliche Diagnostik (Grundlage der Morbiditäts Berechnung) und Therapie (bezuglich des Vergleiches von Verlaufsschwere bzw Letalität) vorausgesetzt werden konnen Je mehr Krankenhauser in die Behandlung der Epidemie Fälle eingeschaltet werden mussen um so großere Abweichungen andersbedingter Natur sind unausbleiblich und schmalern die Analyse eines etwaigen Impfschutzes

Bei der Prufung des Impfschutzes treffen die erhobenen Befunde zunächst nur fur die gegebenen Verhältnisse zu den Personenkreis hinsichtlich seiner Immunisierbarkeit (Ernährungszustand!) und die Art des verwendeten Impfstoffes Ob und wieweit Ruckschlusse verallgemeinert werden können hangt davon ab wie weit die jeweiligen Verhaltnisse ein besonderes Geprage tragen Gewinnung und Praparationsweise des Impfstoffes sind gleichfalls zu beachten z B ob der Impfstoff Vi Antigen haltige Stamme enthielt oder wie die Bakterienabtotung geschah durch Hitze Formol und dgl oder ob z B Phenol oder Alkohol zur Konservierung diente

Weiterhin von Belang ist die Feststellung des Durchimpfungsgrades der Bevolkerung und seiner *Beziehung zum Epidemieverlauf* Bei länger anhaltenden Epidemien mit variablem (ansteigendem) Durchimpfungsgrad kann die Impflings Morbidität nur fur kleinere Zeitraume etappenweise unter Bezug auf die Zahl der jeweils unter Impfschutz stehenden Personen nicht auf die Zahl der bei Epidemi ende schließlich durchgeimpften Personen ermittelt werden Die Errechnung *des Prozentanteils von Impflingserkrankungen an der Gesamterkrankung* unter Bezug auf den jeweiligen Durchimpfungsgrad der Bevolkerung (vgl *Raettig*) ist ein nicht ausreichend genaues Verfahren. Es ist ferner ein Unterschied ob eine durchgeimpfte Bevolkerung in eine Epidemie gerat wobei zu ermitteln ist wie lange *die letzte Impfung zuruckliegt oder ob mit der Impfaktion* erst wahrend der Epidemie begonnen wird Im Erkrankungsfall ist die Angabe von Wichtigkeit ob diese Impfung komplett mit 3 Injektionen (Dosis!) vorgenommen oder vorzeitig abgebrochen worden ist

Die individuelle Erkrankungsbereitschaft wird noch von weiteren Faktoren bestimmt von denen *hier nur die Rolle von Alter und Geschlecht* herausgegriffen sein

gen gegenuber *Lent*, (14) bezeichnete die Impfung der gesamten Berliner Bevol kerung 1945 und ebenso die Wiederimpfung 1946 als eine außerordentlich wirksame Maßnahme die weitere Epidemieausbreitung zu verhindern Auf der Hygieniker tagung 1947 in Gottingen verwies *Wohlrab* (6) auf die 1946 dreifach hohere Ty phusmorbiditat (14‰o) im ungeimpften Land Braunschweig im Vergleich zu den unter ahnlichen außeren Verhältnissen stehenden Bezirk Hannover mit nur 4 5‰o wo geimpft worden war

Die große Typhus Paratyphus Epidemie in Mecklenburg 1945—1947 mit uber 46000 Erkrankungen wurde sehr eingehend von *Raettig* bearbeitet Er kommt zu dem Resume daß in dieser Epidemie die Schutzimpfung im Kindes und Jugendlichenalter die Typhus morbiditat in geringem Maße herabzusetzen vermochte wahrend sie im Alter jenseits des 5 Lebensjahrzehntes die Typhusmorbiditat in demselben Maße erhohte Die Schutzimpfung hat also in jugendlichem Alter etwas geholfen wahrend sie im hoheren Alter die Geimpften fur Typhus anfalliger gemacht hat also geschadet hat Das Ergebnis zeigt daß sich Vorteil und Nachteil in der Gesamtbetrachtung ausgleichen Im Vergleich zu den Beobachtungen bei fruheren Epidemien kommt *Raettig* zu dem Schluß daß die morbiditatssenkende Impf wirkung im Laufe der letzten 50 Jahre abgenommen habe wofur er als wahrscheinliche Ursache die Entstehung immunresistenter Typhusstamme zur Diskussion stellt.

Die *Raettig*sche Arbeit verdient Anerkennung wegen ihres deutlichen Strebens um eingehende Analyse des Beobachtungsmaterials und kritischer Differenzierung der Kollektive nach Alter Geschlecht und dgl Wie weit seine Erhebungen unter den Kranken hinsichtlich der entscheidenden Frage „Impfung ja oder nein? uber jeden Zweifel erhaben sind ist allerdings eine andere Frage Kann man in einer Zeit wo einerseits auf die Unterlassung der Impfung Repressalien standen (Entzug der Le bensmittelkarte 1945—1947 in Ostdeutschland!) andererseits publik gewordene Falle gesteigerter Impfreaktionen (vermutlich noch aufgebauscht in der Fama) die Impf willigkeit dampften von ungeimpften Kranken uberhaupt ein zuverlassiges Gestand nis ihres Versaumnisses erwarten? Von *Piorkowski* (18) wurde auf Grund seiner Er fahrungen (im Bezirk Potsdam) darauf hingewiesen daß ein nicht geringer Prozent satz von Patienten sich aus Angst vor Zwangseinweisung in die Krankenhauser mit Erfolg den arztlichen Kontrollen entzogen habe Anlaß dazu hatten die Ungeimpften zweifellos mehr als die Geimpften Weiter erwahnt der gleiche Autor daß von 9 in einer Woche eingelieferten Typhusfallen 7 erst nach langerem Leugnen schließlich ihre Nichtimpfung zugegeben hatten

Die *Raettig*schen Feststellungen hatten bei Erscheinen seines Buches vielfach Be achtung gefunden und Besorgnis ausgelost Ohne morbiditatsmindernde Wirkung ist die Impfprophylaxe bei Typhus so gut wie erledigt die gunstigere Gestaltung des Erkrankungsverlaufes und der Prognose erwartet die Bevolkerung heutzutage von der antibiotischen Therapie Berechtigten die *Raettig*schen Unterlagen wirklich zu einer solchen Entscheidung? Keine verantwortliche Gesundheitsbehorde wird es wa gen durfen den nur bedingten Aussagewert der Erhebungen anlaßlich der Mecklen burger Typhusepidemie 1945—1947 und der damaligen Impferfolge zu ubersehen und wegen der damals scheinbar gleich hohen prozentualen Erkrankungsziffer Ge impfter und Ungeimpfter daruber das andersgeartete Urteil vieler Autoren auf Grund fruherer Feststellungen zu ignorieren Den *Raettig*schen Angaben sollte aber damit Rechnung getragen werden daß bei neuen Impfaktionen die Unterlagen von vorne herein systematisch und sorgsamer als es vielfach bisher geschehen ist nach den

hindurch in ungemindertem und sogar steigendem Maße in den Armeen sowohl an der West- wie an der Ostfront verbreitet waren. *H. Schmidt* bekennt sich zu dem gleichen Schluß und schrieb 1940: „Im Vergleich zu der Typhusmorbidität von 9% der Kopfstärke der deutschen Feldarmeen 1870/1871 betrug diese Zahl im ersten Jahre des Weltkrieges nur 1,02% und verringerte sich in den nächsten Jahren noch weiter bis etwa 0,3%, d. h. also auf den 30. Teil der Morbidität vor der Einführung der Schutzimpfung, wobei noch die viel größere Typhusverseuchung der Kriegsschauplätze des Weltkrieges, besonders im Osten und Südost, zu berücksichtigen ist." Für *Raettig* wiegen dagegen die im deutschen Heer vorgekommenen über 100000 Typhus-Erkrankungen schwer genug, daß „von einer vollen Bewährung der üblichen Typhusimmunisierungsmethode jedenfalls nicht gesprochen werden kann".

Im französischen Heer ging nach Einführung der Typhus-Impfung die Morbidität auf den 7. Teil (1917) zurück; die Einbeziehung der Paratyphus-Vakzine 1916 hatte prompt einen weiteren Abfall der typhösen Erkrankungen zur Folge. *Bingold* (4) führt eine Äußerung des alliierten Oberbefehlshabers im 1. Weltkrieg, Marschall Foch, an, der die von Vincent organisierte Impfreaktion während der Schlacht um Verdun einen „medizinischen Marnesieg" genannt habe. Ähnlich günstige Erfahrungen wurden von vielen Autoren auch von den übrigen alliierten Heeren mitgeteilt.

Raettig macht dagegen geltend, daß „nicht eine einzige Arbeit mit direktem Morbiditätsvergleich aus dem ersten Weltkrieg vorliegt, die genügend große Zahlen oder beweiskräftige Argumente für die Senkung der Typhusmorbidität durch die Schutzimpfung vorlegt". Dies ist zwar nicht zu widerlegen, aber jeder unvoreingenommene Betrachter wird es für sehr unwahrscheinlich halten, daß eine so große Anzahl Kliniker und Hygieniker in aller Welt mit ihrem günstigen Urteil über den Impfnutzen angesichts der relativ niedrigen Erkrankungsziffern einer unkritischen Autosuggestion erlegen sein soll. Gewiß ist die Zahl von über 100000 Typhusfällen im deutschen Heer beträchtlich, wie viele hätten es aber sein können, wenn statt einer Morbidität von 3% wie im letzten Kriegsjahr eine von 9% wie 1870/1871 geherrscht hätte?

Der Beziehung des Morbiditätsrückganges auf andere Faktoren, z. B. Durchseuchungsimmunität, wie es von *Friedberger* vorgebracht wurde, ist schon *Pfeiffer* entgegengetreten mit dem überzeugenden Hinweis, daß dazu die Infektionsverbreitung von nur einigen Promille Erkrankter doch viel zu gering war. Für die von *Raettig* angenommene „Grundimmunität" der Männer als Folge ihres Aufenthaltes in unhygienischem Milieu des Kriegseinsatzes trifft dies ebenso zu.

Für den 2. *Weltkrieg* existiert deutscherseits leider keine Auswertung der Kriegsseuchen. Da alle Heere geimpft in den Krieg zogen, ist ein strenger Morbiditätsvergleich unter denselben Expositionsbedingungen zwischen einem geimpften und nichtgeimpften Personenkreis ebenso wenig zu erwarten wie im 1. Weltkrieg. Aufschlußreich ist die bereits schon einmal erwähnte Epidemie unter den Essensteilnehmern eines Pariser Soldatenheimes, weil hier auch ziemlich gleiche Infektionsbedingungen unterschiedslos für Geimpfte und Nichtgeimpfte gegeben waren. Die Erkrankungsrate unter den 1236 geimpften Soldaten von 7,6% macht noch nicht *einmal ein* Viertel von den 32,7% der ungeimpften Zivilisten aus. Ein solches nicht widerlegbares Ergebnis eindeutigen Schutzeffektes vermag indirekt doch auch zur Stütze anderer gleichgesinniger, durch direkte Kontrollerhebungen aber nicht erwiesener Befunde beizutragen.

Über die Beurteilung des Impferfolges hinsichtlich Morbiditätssenkung bei der Bekämpfung der *Nachkriegsepidemien* in Deutschland stehen sich auch zwei Meinun-

Epidemie einen günstigen Einfluß auf die Schwere und den Ablauf des ausgebrochenen Typhus (im Gegensatz zur morbiditätsmindernden Impfwirkung) lediglich bei Inkubationsgeimpften sah er mehr leichtere Verlaufsformen *Jordan* u *Jones* (13) sind auf Grund ihrer Kriegserfahrungen bei englischen Truppen der gleichen Ansicht, daß bei einer Überwindung des Erkrankungs Impfschutzes (durch massive Infektion) die Krankheit dann nicht leichter verläuft. Auch *Höring* (12) neigt dazu keinen begünstigenden Einfluß auf den Erkrankungsverlauf anzunehmen. Gegenteiliger Ansicht ist *Fabricius* (8) der bei der Epidemie 1945/1946 eine Verminderung der schweren Fälle als erwiesen betrachtet Im Prinzip wiederholt sich die Situation wie sie bei der Erörterung der Impfwirkung auf die Morbidität bereits angetroffen wurde Die Durchsicht der Literatur zeigt keine Einhelligkeit, einem Großteil von Befürwortern eines Impferfolges stehen auch Stimmen von Autoren gegenüber die eine Abschwächung der Erkrankungsschwere vermißt haben An diesem Bild änderte sich auch nichts mehr wenn die Schrifttums Zitate noch in extenso fortgesetzt würden Nur auf die Analyse der Impfwirkung bei der großen Epidemie in Mecklenburg 1945—1948 soll noch etwas näher eingegangen werden

Raettig fand eine statistisch gesicherte Letalitätsminderung von 19% bei ungeimpften Typhuskranken auf 11,2% und bei Paratyphusfällen von 5,2 auf 1 4% Auch bei komplikationserschwertem Verlauf blieben die Geimpften durchweg im Vorteil die Komplikationshäufigkeit war bei Typhus unverändert gleich bei Paratyphus Kranken geringer als bei Ungeimpften Bei Typhus Rezidiven lag die Letalität ebenfalls um rund ein Drittel niedriger bemerkenswert ist hier die relative Höhe der Letalitätsbelastung mit 6 9% (Ungeimpfte) was ein bezeichnendes Licht auf die generell beeinträchtigte Immunisierungsfähigkeit dieser Kranken in der ernährungsbeschränkten Nachkriegszeit wirft. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer war bei Geimpften (Typhus und Paratyphus Kranken) etwas kürzer Bei schweren Typhuserkrankungen Geimpfter die dann letal verliefen lag das Maximum der Sterbetermine etwas früher (anfangs der 3 Woche) als bei den Ungeimpften (Ende der 3 Woche) *Raettig* weist darauf hin daß beim geimpften Typhus Kranken häufig das stadium incrementi übersprungen wird die Fieberkurve der ersten Tage bereits wie eine der 2 Woche aussieht und somit die Ingangbringung der immunbiologischen Abwehr zu kurz kommt.

Die Letalitätsminderung kam in allen Epidemiephasen und in allen Altersstufen beider Geschlechter zum Ausdruck. Nachstehende Übersicht (nach dem Material von Tab 19 S 312 des *Raettig*schen Buches) möge einen Eindruck vom Grad des Impferfolges in den einzelnen Altersbereichen vermitteln

Typhusletalität 1 100

Alter	männlich		weiblich	
	geimpft			
	+	0	0	+
2—5	2,9	11,9	14,1	6,5
6—15	5,95	8,85	11,05	7,05
16—25	9,25	18,75	20,05	10,15
26—35	12,4	24,25	17,7	10,75
36—45	17,45	25,15	17,45	9,95
46—60	24,6	38,2	25,7	17,6
über 60	36,0	56,0	47,5	29,0

Gesichtspunkten echt vergleichbarer Kollektive (Altersgruppen, Geschlecht) ausgewertet werden.

H. Braun (5b) faßte jüngst noch unter dem Eindruck der *Raettig*schen Erhebungen seine Ansicht folgendermaßen zusammen: Die Schutzimpfung verleiht gegen den Ausbruch der Krankheit einen gewissen Schutz bei geringen und nicht häufigen Infektionen, bietet aber nur geringen oder gar keinen Schutz bei häufiger Exposition und gegen massive Infektionen.

Den *Nutzen*, den ein beruflich dauernd gefährdeter Personenkreis aus der Schutzimpfung zu ziehen vermag, sei abschließend illustriert mit einer Übersicht, die *Trub* u. Mitarb. (29) kürzlich über Erkrankungsfälle unter Pflegepersonal gaben. Unter 1819 Personen erkrankten 67 an Typhus, von denen 4 geimpft waren. Eine Impflingsmorbidität von 0,24% (aus 1659 Geimpften) steht einem Erkrankungsbefall von 39,8% Ungeimpfter (160 Personen mit 63 Erkrankungen) gegenüber.

Abschließend: Eine *Senkung der Erkrankungsbereitschaft* als Folge der Schutzimpfung wird von der Mehrzahl der Untersucher anerkannt. Die *Morbiditätsminderung* ist nur *relativ*, im Durchschnitt auf etwa ein Drittel der Ungeimpften. Eine praktisch brauchbare und zuverlässige Methode zur Ermittlung des Schutzgrades existiert nicht. Das Ausbleiben einer dispositionsmindernden Wirkung kann seine Ursache haben in der Person (immunisierungsrefraktär), in der Impfung (Art des Impfstoffes bzw. mangelnde Kongruenz zum Erreger, zu langes Intervall zwischen Impfung und Infektion) und der Infektionsdosis (rel. Versagen vor zu hohen Erregermengen).

Erhebungen über den Impferfolg müssen a priori vorhandene Morbiditätsdifferenzen des Geschlechts und der Altersklassen berücksichtigen. Auf der Basis exakten Morbiditätsvergleiches zwischen Geimpften und Ungeimpften müssen weitere Erfahrungen gesammelt werden, besonders im Hinblick auf etwaige Altersbegrenzung und unterschiedliche Eignung verschiedener Impfstoff-Präparate. Besonderes Augenmerk wäre darauf zu richten, ob das männliche Geschlecht entsprechend seiner niedrigeren Erkrankungsbereitschaft eventuell auch eine bessere Immunisierungsfähigkeit besitzt: die viel niedrigere Quote an Dauerausscheidern könnte auch zu solchen Vermutungen veranlassen.

Typhusletalität nach Schutzimpfung

Schon frühzeitig wurde von vielen Autoren auf den leichteren und prognostisch quoad vitam günstigeren Verlaufscharakter der Erkrankung geimpfter Personen im Vergleich zu ungeimpften hingewiesen. Die ausgedehnten Erfahrungen im 1. Weltkrieg haben dieses Urteil bekräftigt. *Goldscheider*, damals beratender Internist, bezeichnete (vgl. *Pfeiffer*) die Fieberkurven als abgeflacht und abgekürzt, die Häufigkeit der Komplikationen aller Art als vermindert und deren Verlauf leichter und die Rekonvaleszenz als auffallend schnell. Die Letalität lag mit durchschnittlich 6,9% um fast die Hälfte niedriger als bei den Ungeimpften (etwa 12%). Ähnlich lauteten die Berichte von *Jakob*, *Hünermann* u. v. a., nach dem Material von *Hünermann* errechnete sich eine Letalität für Geimpfte (dreimal) von 5,3%, für viermal Geimpfte von 2,6% gegenüber 9,6% bei Ungeimpften. *Walko*, *Kaup* u. a. kamen auf Grund ihrer Erhebungen in der österreichischen Armee zu gleichsinnigen Resultaten. Die Liste der günstigen Bewertungen setzte sich in der Zeit zwischen den beiden Weltkriegen fort. Vereinzelt liegen allerdings auch Hinweise vor über ausgebliebene Impfwirkungen dieser Art. Auch *Bertram* vermißte bei der bereits erwähnten Pariser Soldatenheim

unbekanntem Infizierungsanlaß Ein Vergleich von 44 teils geimpften teils ungeimpften Fällen sprach für eine gewisse Verlängerung der Inkubationszeit bei den Geimpften was mit dem leichteren Erkrankungsverlauf ja auch recht gut in Übereinstimmung stünde

Zusammenfassend Die meisten Beobachter erkennen einen milderen Verlauf einer Typhuserkrankung nach Impfung an Einstimmigkeit besteht jedoch in dieser Frage nicht (s a *Schäfer* [24] S 81)

Passive Immunisierung

Immunseren von Mensch (Rekonvaleszent) und Tier (Pferd Kaninchen) wurden vielfach therapeutisch versucht. Der Erfolg war lange ziemlich umstritten allgemeine Anerkennung konnte sich diese Behandlungsweise nicht verschaffen Vom Rekonvaleszentenserum wurde schon 1896 durch *Pfeiffer* und *Kolle* das Vorhandensein vorwiegend bakterizider Antikorper nachgewiesen, mangels entgiftender Funktion erwies sich solches Serum jedoch als therapeutisch nicht brauchbar Erst anfangs der 40er Jahre gelang *Vincent* mit seinen offenbar (ekto-)toxinhaltigen Bakterienpraparaten die Herstellung eines Serums auch von antitoxischer Wirkung das bei Kranken in wenigen Tagen die Symptome zum Schwinden brachte

Es ist immerhin auffällig daß die *Vincent*schen Resultate inzwischen kaum weiter ausgebaut worden sind

Fur die *Prufung* therapeutisch geeigneter Seren kommen in Betracht

1 die Agglutininbestimmung *Felix* u Mitarb gewannen ein Pferde-Immunserum mit einem Anti O Titer von 1 50000 und Anti Vi Titer von 1 1200
2 der Tierversuch (Mäuseschutz)

Es läßt sich zwar schwer ubersehen welcher Raum einer Serumgabe bei den Erfolgen der Antibiotika Therapie noch zukame aber ein Immunserum von eindeutig entgiftender Wirkung (anti endo- und -ekto-toxisch) vermochte in kombinierter Behandlungsweise zweifellos Nutzen zu stiften besonders bei *schweren toxischen Verlaufsformen* (z B auch beim sogenannten Provokationstyphus nach Inkubationsimpfung)

Raettig begrundete (1952) die Forderung nach einer passiven prophylaktischen Immunisierung — ein wirksames Serum vorausgesetzt — im Falle einer Epidem e mit den Gefahren der aktiven Immunisierung Eine dereinst vielleicht mogliche Serumprophylaxe bezeichnete er als einen wesentlichen Fortschritt fur die Eindammung einer akuten Epidemiegefahr"

Schlußbemerkungen

Die Wirkung prophylaktischer Schutzimpfung gegen typhose Infektionen kann sich außern in einer *Senkung der Morbidität* und (oder) der *Letalität* graduell kann der Erfolg bei verschiedenen Epidemien differieren Die epidemiologischen Erfahrungen der einzelnen Autoren weichen in der Beurteilung des Impfwertes ziemlich voneinander ab eine einfache Nachweismethode zur Ermittlung des Schutzeffektes existiert nicht

Unterschiedlich hergestellte Impfstoffe konnen wirksam sein Über die Beschaffenheit eines optimalen Impfstoffes liegen z Z noch nicht genugend gesicherte Kenntnisse vor Bestrebungen zur Schaffung einer standardisierten Prufung sind im Gange

Bei Epidemien deren Ende noch nicht abzusehen ist, uberwiegt in der Regel der von einer noch vorzunehmenden Impfaktion zu erwartende allgemeine Nutzen die im

In den mittleren Altersklassen betrug die Reduktion rund die Hälfte bei Kleinkindern noch mehr Beachtenswert in dieser Bilanz ist die durchweg hohe Letalitätsbelastung der Männer die auch durch die Impfung nur knapp unter den Spiegel ungeimpfter Frauen gedrückt werden konnte Nicht im Einklang dazu steht nun eine annähernd gleiche Rezidiv Letalität beider Geschlechter (ungeimpfte Männer 6 7%, Frauen 7%) während geimpfte Männer dabei mit nur 2 1% Letalität sogar beträchtlich besser davonkamen als die geimpften Frauen (5 9%) Da der Rezidivverlauf doch irgendwie mit Immunisierungsmängeln nach der Erst erkrankung im Zusammenhang steht wirkt das bessere Abschneiden der Männer im Rezidiv um so überraschender als sie bei der Ersterkrankung ja mit deutlich höherer Letalität be lastet ausgewiesen sind Solche Widersprüche mahnen die Beobachtungen bei einer Epidemie nicht zu sehr zu verallgemeinern Die Frage welches der beiden Geschlechter besser auf die Immunisierung anspricht bleibt somit weiterhin noch unbeantwortet wenn auch einige Anzeichen zugunsten des männlichen weisen.

Das *Optimum des Impfschut es* fiel in einen Zeitraum 3—8 Tage bis 6 Monate nach der letzten Impfung Darüber hinaus bestand noch ein guter relativer Schutz für ein Intervall von 1—2 Jahren Eine Abhängigkeit des Impferfolges von der Anzahl der Impfungen fand *Raettig* sonderbarerweise in seinem statistischen Material nicht ein bis zweimalige Applikationen schützten mindestens ebensogut vor einem letalen Erkrankungsverlauf wie die komplette dreimalige Injektions Serie Daran knüpfte der Autor die Empfehlung künftig die Impfstoff dosen herabzusetzen

Während im allgemeinen bereits 3 Tage nach der letzten Impfung mit Einsetzen des vollen letalitätsmindernden Schutzes gerechnet werden konnte lag die Letalität bei Personen deren Erkrankung bereits innerhalb von 48 Stdn nach der Impfstoff Injektion ausbrach beson ders wenn es sich dabei um die 1 (u U auch 2) Injektion gehandelt hatte nicht nur nicht niedriger sondern wesentlich höher (24 5%) als bei den Ungeimpften (19%) Bei Impf lingen die kurz nach der 3 Impfung erkrankten, trat eine ähnliche letalitätssteigernde Wir kung der Inkubationsimpfung nicht auf sie zogen vielmehr aus ihrem bereits erlangten Immunisierungsgrad Nutzen Nach *Raettigs* Schätzungen sind etwa 600 Erkrankungsfälle dank der Typhus Schutzimpfung mit dem Leben davongekommen die bei generellem Wal ten der Ungeimpften Letalität noch zusätzlich tödlich verlaufen wären abgesetzt werden mußten allerdings etwa 11 Fälle die der überhöhten Sterblichkeit bei der Inkubationsimpfung zum Opfer gefallen waren

Ohne sichtbaren Einfluß war die Impfung auf die Entwicklung von Ausscheidertum bei Ungeimpften und Geimpften trat es relativ gleich häufig auf

Die *Milderung der Erkrankungsschwere* durch die vorausgegangene Typhus Imp fung war also auch in der größten und schwersten deutschen Nachkriegsepidemie fest stellbar Um so schwerer verständlich bei der *Raettig*schen Erhebung ist darum der mangelnde Nachweis einer Minderung der Erkrankungsanfälligkeit Man wird den Verdacht nicht los daß bei der damaligen Epidemiebekämpfung doch mehr Leute sich der Impfung entziehen konnten als sie es nachher — im Falle ihrer Erkrankung und angesichts etwaiger Konsequenzen — zugeben wollten (Bei ungleicher Auspra gung der Letalitäts und Morbiditätssenkung durch die Impfung konnte der Effekt *in der einen* Hinsicht verringert erscheinen in der anderen völlig in Fortfall gekom men sein mehr als Vermutungen lassen sich zu diesen eigenartigen Ergebnissen nicht beibringen)

Über die *Impfwirkung bei beruflicher Exposition* gibt eine Übersicht von *Schäfer* (23) Aufschluß Unter 158 Fällen von Laborinfektionen waren 92 Personen nicht ge impft Eine Letalität von 13% steht einer von nur 3% bei 66 geimpften Kranken gegenüber

Da bei Laborinfektionen vielfach der Infizierungstermin genau bekannt ist läßt sich auch die Inkubationsdauer ziemlich genau bestimmen genauer als bei der Mehrzahl der Fälle mit

4 Bingold, K. Hdb inn Med 4 Aufl. I/1 S 1473 Springer Verlag 1952.
5a Bonnefoi A u Grabar J 1946 616 (u 513) Ref Pr med
5b Braun H Zbl. Bakt. Ref 163 227 (1957)
6 Diskussionsbemerkungen Zbl. Bakt 153 172 (1948)
7 Diskussionsbemerkungen ebenda 155 246 (1950)
8 Fabricius H Dtsch Gesd wes 1949 623
9 Haas R Zschr Hyg 136 245 (1953)
10 Habs H In Weltseuchenatlas (von Rodenwaldt) Bd I Verlag Falk. Hamburg 1954
11 Heymann G Dtsch med Wschr 1957 358
12 Höring F O Med. Kl n. 1953 1342.
13 Jordan, J u Jones, H E Ref Dtsch Gesd wes 1946 751
14 Lentz O Dtsch Gesd wes 1947 [illegible]4
15 Loffler H Zschr Hyg 133 344 (1951)
16 Otto R. u Schafer W Arb Inst. exper Therap H 3[illegible] 1 (1939)
17 Pfeiffer R Hdl ärztl. Erfahr Weltkrieg I Bd VII S 3[illegible]7
18 Piorkowski G Dtsch Gesd wes 1948 54
19 Preventive Medicine in World War II., Washington 1955 Bd 3 S 272
20 Prigge R Zbl. Bakt. Abt. I Orig 153 166 (1948)
21 Raettig H Typhusimmunitat und Typhusschutzimpf Verlag Fischer Jena 1952
22 Rossle R Dtsch med. Wschr 1916 45
23 Schafer W Arch. Hyg 13[illegible], 15
24 Schäfer W Beiträge z Seuchenbekampfung Nr 3 Hippokrates Verlag Stuttgart 1948
25 Schäfer W Munch med Wschr 1950 1319
26 Schäfer W Zschr inn Med. 1954 1020
27 Schmidt, H Grundlage d spez Therapie Verlag Schultz Berlin 1940
28 Schmidt, H Fortschritte d Serologie Steinkopf Verlag Darmstadt 1955 S 132 u a
29 Trub L., Ehlers F., Fromme W u Sauer W Arch Hyg 140 388 (1956)
30 Tuft, L J Amer Med. Ass 1952 (2) 183 1950
31 Viridis S Ref Am. J Dis Child 81 (5) 717 1951
32 Wolters K., Fischoeder E u Weidenmuller H Zschr Hyg 130 693 (1950)

Einzelfall moglichen Impfschaden (z B bei Inkubationsimpfung) Abzuwagen bleibt die Art der Applikation (sub oder intrakutan) die Dosis und Zahl der Impfungen

Erhebungen sollten noch uber den Schutzeffekt angestellt werden bei verringerten Injektionsdosen (evtl nur zweimalig) und der Immunisierung mit Oral Impfstoffen

Zusammenfassung

Der *Impfstoff* besteht aus einer Suspension schonend abgetöteter Typhus Para typhus A und B Bakterien Der Impfstoff soll moglichst alle antigenen Stoffe der Bak terienzellen enthalten

Bei der Durchfuhrung der Typhus Paratyphus Schutzimpfung ist zu beachten

Erstimpfung 2—3 Subkutaninjektionen von 0 5 1 0 und 1 0 ccm unterhalb des Schlusselbeines (Bei intrakutaner Applikation 0 05—0 1 ccm) Bei Personen uber 50 Jahre halbe Dosen bei Kindern geringere Dosierung je nach Alter Intervall zwischen den Injektionen 5—7 Tage

Wiederholungsimpfung 1 × 1 0 ccm subkutan 1 Jahr nach der letzten Impfung Bei langerem Abstand als 2—3 Jahre ist die *2malige Impfung zu empfehlen.*

Es ist zweckmaßig die Impfung in den Nachmittagsstunden vorzunehmen Kein Al kohol in den ersten 24 Stunden nach der Impfung und Vermeidung korperlicher An strengungen!

Impfreaktionen innerhalb des ersten Tages lokale Schwellung evtl Rotung der In jektionsstelle An Allgemeinerscheinungen leichte Temperatursteigerung Kopfschmer zen Abgeschlagenheit evtl Durchfalle Ernstere Komplikationen sind selten

Indikation In hygienisch gut sanierten Ländern unter Friedensverhaltnissen nur in Sonderfallen bei erhohter Exposition (z B bei Personal auf Infektions Abt und in bakt Labors Klaranlagen u dgl auch in der Umgebung von Dauerausscheidern) Bei Epidemiegefahr bestehen gegen Wiederholungsimpfungen keine Bedenken Erstimp fungen sind nur bei Ausschluß bereits stattgehabter Infizierung unbedenklich (Inkuba tionsimpfung vermeiden!) Auf die Impfung von Personen in deren Umgebung eine Typhuserkrankung aufgetreten ist soll darum im allgemeinen verzichtet werden (statt dessen sorgfaltige Beobachtung und bei Auftreten von Krankheitserscheinungen rasche Diagnosestellung [Blutkultur] und antibiotische Behandlung)

Kontraindikationen Keine Impfung bei Vorliegen (oder in der Rekonvaleszenz) an derer Infektionen besonders Tuberkulose Poliomyelitis Malaria Herpes und bei Rheumatismus Akute Krankheiten junger Kinder stellen in jedem Fall eine Kontra indikation dar

Die *Dauer des Impfschutzes* wird im allgemeinen auf 1 Jahr bemessen Innerhalb dieser Zeit kann bei der Mehrzahl der Geimpften mit einer relativen Senkung der Er krankungsbereitschaft und — im Erkrankungsfalle — der Krankheitsschwere (Letali tat) gerechnet werden Im Einzelfall kann der Impferfolg durch mangelnde Immuni sierbarkeit des Impflings oder die Massivitat der Infektionsdosis beeinträchtigt werden

Schrifttum

Rapp Epid et Demogr WHO Vol 8 u 9 1955/56
1 Baerthlein K Hdb path Mikroorg 1929 III 1321 u ff
2 Bertram F Dtsch med Wschr 1917 32
3 Bieling R Zbl Bakt Abt I Orig 138 456 (1937)

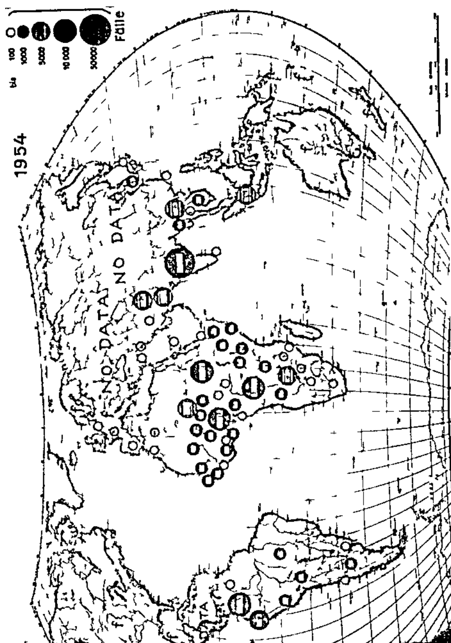


Abb 1 Pockenvorkommen 1954 (nach Jusatz Heidelberger Akademie der Wissenschaften, Geomed Forschungsstelle)

DIE POCKENSCHUTZIMPFUNG[1]

von R. Wohlrab

Die *Pocken* sind eine der am längsten bekannten, dem Arzt hierzulande aber eine der unbekanntesten Krankheiten. Im Anfang dieses Jahrhunderts galten die Pocken noch als eine der verheerendsten Seuchen, und die Veröffentlichungen aus dieser Zeit stehen noch ganz unter dem Eindruck der Pockenepidemien des vorigen Jahrhunderts. Wir können die Problematik des Kampfes gegen die Pocken während der letzten zwei Jahrhunderte noch in allen einzelnen Phasen verfolgen. Eine Eigentümlichkeit des Pockenerregers, seine wechselnde Virulenz von Epidemie zu Epidemie und von Jahrzehnt zu Jahrzehnt, hat das Bild wechselvoll gemacht. Nach Zeiten ziemlich gutartiger Pockenerkrankungen hat es immer wieder lange Zeiten furchtbarer Seuchenzüge mit einer Erkrankungsausbreitung gegeben, die praktisch jeden einmal erfaßten und die Letalität bis zu 30% der Erkrankten ansteigen ließ (Abb. 1).

Bereits 1700 Jahre vor Christi Geburt sollen die Pocken in China bekannt gewesen sein. Indien gilt als das Land, in dem die Pocken seit vorgeschichtlicher Zeit grassierten und von dem aus sie dann immer wieder, genau wie Pest und Cholera, zu weltweiten Zügen aufbrachen. *In Indien wurde eine Pockengöttin verehrt, und bei ihrem Tempel bestand bereits* eine Art Inokulationsanstalt, wo man sich dem Schicksal der Pockeninfektion aus eigenen Stücken unterwerfen konnte, um dann für die übrige Zeit seines Lebens vor dieser Gefahr geschützt zu bleiben (7, 41).

Das griechische und römische Altertum kannten noch keine Pocken. Erst nach dem 4. Jahrhundert sollen die Pocken bis Mesopotamien gedrungen sein, und eine ständige Krankheit des Abendlandes wurden sie nach der Völkerwanderung in der Zeit des fränkischen Reiches. Hier tritt auch zum erstenmal der Name Variola auf. Die eigentlich dauerhafte Ausbreitung der Pocken über Europa begann aber erst im 7. Jahrhundert mit den Kriegen der Söhne Mohammeds, die sie immer wieder nach Europa einschleppten. Der beste Bericht über die Pocken der älteren Zeit ist die Monographie des Persers Ibn Zakarja Zirasi um 900, der bereits die Pocken als eine Kinderkrankheit wie die Masern beschrieb. Die Kreuzzüge brachten die Pocken in erhöhtem Maße zur Blüte. Ganze Heere, so das Friedrich Barbarossas, gingen vorwiegend an den Pocken zugrunde. Später traten die Normannen des Mittelmeeres als Träger auf, und seit dem 15. Jahrhundert gehörten die Pocken zu den endemischen Krankheiten Zentraleuropas. Daß es sich bei den Pocken um ein Kontagium handelt, wird dann erst durch *Frakastor* (1483—1553) und vor allem *Fernelius* (1497—1558), dem Begründer der miasmatischen Theorie, aufgestellt. Dabei sagte er den in jedem Wort bestätigten Satz: „In der Haut schießen die Pocken nur auf, nicht infolge des Kontakts mit der Umgebung, *sondern der Einatmung*."

Nach der Entdeckung der Neuen Welt wurden die Pocken auch nach Amerika verschleppt und sind zu ihrem Teil mitschuldig an dem völligen Zusammenbruch der Indianerhochkulturen. $3^1/_2$ Millionen Menschen, die Hälfte der Einwohner Mexikos, sollen damals der Seuche erlegen sein. Die Pocken wurden in der Folgezeit immer wieder nach Amerika eingebracht, vor allem durch den Import von Negersklaven. Mitte des 16. Jahrhunderts soll nach *Paschen* (44) die ganze Welt mit geringen Ausnahmen durchseucht gewesen sein. Besonders verheerend trat die Seuche immer dort auf, wo sie bis dahin noch unbekannt war, z. B. in Sibirien, Island, Grönland.

In Island starben in den Jahren 1707 bis 1709 von 50000 Einwohnern 18000. In Grönland rafften die Pocken $^2/_3$ der Bevölkerung, 6000—7000 Menschen, dahin. Preußen hatte früher 24 Millionen Einwohner, davon starben jährlich ungefähr 67000 an Pocken. $^1/_{14}$ bis $^1/_7$ aller Todesfälle waren den Blattern zuzuschreiben. Sie nahmen dadurch eine der ersten Stellen unter den Todesursachen ein.

[1] Vgl. auch bei Fragen zur gesetzlichen Impfregelung *Petzelt*: Staat und Impfung, S. 319.

Die Klinik der Pocken

Die Kenntnis des Krankheitsverlaufs der Pocken ist für das Verständnis der abgeschwächten Infektion durch Vakzination erforderlich

Die Pocken sind eine akute exanthematische Infektionskrankheit sie sind durch einen papulos vesikulos pustulosen Ausschlag und durch einen typischen Fieberverlauf ausgezeichnet

Die *Inkubationszeit* beträgt 12—13 Tage Sie kann symptomlos oder auch mit Übelkeit Verdauungsstorungen Mattigkeit und Kopfschmerzen ablaufen Gegen Ende der Inkubationszeit kann bereits die Pockenpharyngitis bestehen mit der die Moglichkeit der Tropfchenausscheidung von Infektionsmaterial gegeben ist. Das Initial oder Prodromalstadium zeigt die Generalisation des Virus an (31) akutes mehr oder weniger hohes Fieber bis 41° C mit Frosteln selten Schuttelfrost starkes Krankheitsgefuhl Übelkeit Erbrechen Kopf und Gliederschmerzen. Besonders bemerkenswert sind die qualend starken Kreuzschmerzen. Das Sensorium kann getrubt sein Andere Symptome der Beteiligung des ZNS sind Schlaflosigkeit, Brechreiz Kopf und Nackenschmerzen. Kleine Kinder haben gelegentlich Krampfe Haut und Schleimhaute sind fiebergerotet, letztere im Sinne eines Katarrhs Belegte Zunge Schnupfen Nasenbluten kommen vor Vor allem die Angina und die *Pockenpharyngitis* sind epidemiologisch sehr wichtig Hiervon stammen die Tropfchen der Inhalationsinfektion. Am 2. oder 3 Tage tritt oft ein Initialexanthem (Rash) auf entweder als erythematöse Form roseolaähnlich (gilt als prognostisch gunstig) oder als langer anhaltende petechiale Form mit Sitz im Schenkel und Oberarmdreieck das gelegentlich in die Purpura variolosa übergeht Die Prognose ist bei dieser Form ernster Jedoch ist ein schweres Initialstadium nicht unbedingt von einem schweren weiteren Verlauf gefolgt denn diese schwere Verlaufsform kommt als allergische Reaktion bei erkrankten Schutzgeimpften vor kann andererseits bei der *Variola fulminans* bereits in diesem Stadium zum Tode fuhren

Unter charakteristischem Fieberabfall kommt die Krankheit am 3—4 Krankheitstage in das 5 Tage dauernde *Eruptionsstadium* Aufschießen eines zunächst papulosen Exanthems nacheinander auf Stirn Nasenflugeln Oberlippe behaartem Kopf Rucken Brust, Armen Leib Beinen Fußen. Dabei zeigt das Exanthem aber die gleiche Entwicklungsstufe am ganzen Korper Das allgemeine Befinden ist jetzt gut und ohne Beschwerden

Am 2 Eruptionstag werden die Flecken zu deutlich sichtbaren erhabenen Papeln die von einem geröteten Hof umgeben sind Am 3 Eruptionstag bilden sich auf der Spitze der Knotchen kleine Bläschen perlmutterglanzend wie Hagelkorner tief in der Haut liegend Am 5 Tag werden diese Bläschen schließlich zu den typischen erbsengroßen Pocken mit dem sogenannten Pockennabel Die dickwandige Blase ist mehrkammerig

Das *Enanthem* entwickelt sich gleichzeitig und etwas schneller zu schmerzhaften Erosionen Rund um die Hautblaschen ist eine saumartige Rötung und Entzundung (Halo) mit odematöser Schwellung die konfluieren und zu starken Schwellungen und entsprechenden Storungen besonders im Gesicht fuhren kann Am 6 Tag nach dem Eruptionsbeginn verwandelt sich das Krankheitsbild weiter Unter Temperaturanstieg tritt das Suppurationsstadium ein, das *Stadium pustolosum* Der Blaseninhalt trubt sich ein erscheint eitrig praller der Nabel verliert sich Area und Ödem werden noch stärker Die subjektiven Beschwerden — Schlaflosigkeit Unruhe Delirien — kehren wieder Durch die eitrige Einschmelzung treten Komplikationen auf die bis zur Sepsis fuhren konnen. Das ist die Zeit der haufigsten Todesfalle Mit dem Aufbrechen der Pusteln und der Sekretbildung verbreiten die Kranken einen widerlichen Geruch

Im anschließenden *Abheilungsstadium* (oder Eintrocknungsperiode) beginnt zuerst im Gesicht, 2 Tage später an den Extremitäten die Eintrocknung mit der Borkenbildung Die Abborkung setzt gegen den 20—25 Krankheitstag ein und ist erst spät beendet vor allem an Fuß und Handflächen. Mit der Krustenbildung geht das Fieber vollig zuruck, auch die

Die *Absonderungsmaßnahmen* haben sich bei Pocken nie recht eingefuhrt und das ist leicht erklarlich Eine Krankheit die durch Tröpfcheninfektion und durch Staubinhalation verbrei tet wird durfte immer wieder auch strengste Isolierungsmaßnahmen durchbrechen. Jeder *Mißerfolg einer sehr lastigen Maßnahme* aber ist geeignet, diese Maßnahme vollig auf zugeben Jedenfalls war mit der Isolierung die als Waffe gegen Seuchen Jahrtausende alt ist, nicht viel zu machen

Eine wichtige Beobachtung wurde sehr fruh gemacht daß namlich einmal uber standene Pocken meist ein Leben lang schutzten Da die Pockenepidemien zu verschie denen Zeiten verschieden schwer auftraten wurde es allgemein ublich sich leichte Pocken zu kaufen

So erzahlt beispielsweise Pfarrer Guttner zu Konradsreuth Oberpfalz daß eine Tagelohner frau mit ihrem Tochterchen nach Hof zu ihrem Bruder gekommen sei dessen Kinder die Pocken hatten Die Mutter gebot dem Kind den Pockenkranken die Hand zu geben um die Pocken zu erhalten

Die Inokulation

Von leichten Pockenfallen die Krankheit zu ubertragen wurde schon im alten In dien und bei den Chinesen geubt Hierbei wendeten sie sogar ein durchaus phy siologisches Verfahren an indem sie namlich Pockenkrusten verrieben und durch die Nase inhalieren ließen eine vollige Nachahmung des normalen Infektionsganges Diese *Inokulation* war der erste *Vorlaufer einer Schutzimpfung* in der Welt uberhaupt.

Die Geschichte von der Lady Montague Gattin des englischen Botschafters in Konstanti nopel die ihre Kinder erfolgreich inokulieren ließ und damit 1721 die Inokulation bei Pocken als eine erste Vorstufe der Pockenschutzimpfung fur das Abendland einfuhrte ist allgemein bekannt Der englische Konig ließ seine Kinder danach ebenfalls inokulieren und mit der Hoffahigkeit war diese Impfung fur Europa durchgesetzt

Im 18 Jahrhundert wurde die Inokulation bereits von Arm zu Arm durchgefuhrt und *Sutton* (44) benutzte dazu die Skarifikation mit einer Lanzette Das technische Rustzeug der spateren Vakzination stammt also aus dem 18 Jahrhundert Die Sterb lichkeit der Inokulierten war je nach den Impfarzten sehr unterschiedlich und lag zwischen 2 und 10% der beruhmte *Sutton* selbst hatte 3 5 auf 10000 namlich 6 Tote auf 17000 Inokulierte ein anderer hatte 4 oder 5 auf tausend

Ohne Zweifel war die kunstliche Infektion durch Pocken weniger gefahrlich als es die naturlichen Pocken waren Zum unnaturlichen Infektionsweg kam noch die Er regerwahl da nur von leichten Pockenfallen inokuliert wurde Außerdem hatte sie noch einen Vorteil Die Inokulationspocken hinterließen meist viel geringere Narben als die wahren Pocken Dem standen aber auch *Nachteile* gegenuber zunachst einmal die kunstliche Erzeugung einer richtigen gefahrlichen Krankheit dann haufige Versager wenn der Impfstoff oder die Technik nicht gut waren Der hauptsachliche Nachteil aber war Durch die Inokulation wurde der Pockenerreger kunstlich verbreitet er war in der Ausbreitung nicht kontrolliert die Erkrankungszahl an Pocken wurde kunstlich hoch gehalten So konnte das Inokulationsverfahren der Ausgangspunkt fur die großen Pockenepidemien des 18 Jahrhunderts werden

Die Klinik der Pocken

Die Kenntnis des Krankheitsverlaufs der Pocken ist für das Verständnis der abgeschwächten Infektion durch Vakzination erforderlich

Die Pocken sind eine akute exanthematische Infektionskrankheit sie sind durch einen papulös vesikulös pustulösen Ausschlag und durch einen typischen Fieberverlauf ausgezeichnet.

Die *Inkubationszeit* beträgt 12—13 Tage Sie kann symptomlos oder auch mit Übelkeit Verdauungsstörungen Mattigkeit und Kopfschmerzen ablaufen Gegen Ende der Inkubationszeit kann bereits die Pockenpharyngitis bestehen mit der die Möglichkeit der Tröpfchenausscheidung von Infektionsmaterial gegeben ist. Das Initial oder Prodromalstadium zeigt die Generalisation des Virus an (31) akutes mehr oder weniger hohes Fieber bis 41° C mit Frösteln selten Schüttelfrost starkes Krankheitsgefühl Übelkeit Erbrechen Kopf und Gliederschmerzen. Besonders bemerkenswert sind die quälend starken Kreuzschmerzen Das Sensorium kann getrübt sein Andere Symptome der Beteiligung des ZNS sind Schlaflosigkeit, Brechreiz Kopf und Nackenschmerzen. Kleine Kinder haben gelegentlich Krämpfe Haut und Schleimhäute sind febrerot, letztere im Sinne eines Katarrhs Belegte Zunge Schnupfen Nasenbluten kommen vor Vor allem die Angina und die *Pockenpharyngitis* sind epidemiologisch sehr wichtig Hiervon stammen die Tröpfchen der Inhalationsinfektion. Am 2. oder 3 Tage tritt oft ein Initialexanthem (Rash) auf entweder als erythematöse Form roseolaähnlich (gilt als prognostisch günstig) oder als länger anhaltende petechiale Form mit Sitz im Schenkel und Oberarmdreieck, das gelegentlich in die Purpura variolosa übergeht Die Prognose ist bei dieser Form ernster Jedoch ist ein schweres Initialstadium nicht unbedingt von einem schweren weiteren Verlauf gefolgt denn diese schwere Verlaufsform kommt als allergische Reaktion bei erkrankten Schutzgeimpften vor kann andererseits bei der *Variola fulminans* bereits in diesem Stadium zum Tode führen

Unter charakteristischem Fieberabfall kommt die Krankheit am 3 —4 Krankheitstage in das 5 Tage dauernde *Eruptionsstadium* Aufschießen eines zunächst papulösen Exanthems nacheinander auf Stirn Nasenflügeln, Oberlippe behaartem Kopf Rücken, Brust Armen Leib Beinen, Füßen Dabei zeigt das Exanthem aber die gleiche Entwicklungsstufe am ganzen Körper Das Allgemeine Befinden ist jetzt gut und ohne Beschwerden

Am 2 Eruptionstag werden die Flecken zu deutlich sichtbaren erhabenen Papeln die von einem geröteten Hof umgeben sind Am 3 Eruptionstag bilden sich auf der Spitze der Knötchen kleine Bläschen, perlmutterglänzend wie Hagelkörner tief in der Haut liegend Am 5 Tag werden diese Bläschen schließlich zu den typischen erbsengroßen Pocken mit dem sogenannten Pockennabel Die dickwandige Blase ist mehrkammerig

Das *Enanthem* entwickelt sich gleichzeitig und etwas schneller zu schmerzhaften Erosionen Rund um die Hautbläschen ist eine saumartige Rötung und Entzündung (Halo) mit ödematöser Schwellung die konfluieren und zu starken Schwellungen und entsprechenden Störungen besonders im Gesicht führen kann. Am 6 Tag nach dem Eruptionsbeginn verwandelt sich das Krankheitsbild weiter Unter Temperaturanstieg tritt das Suppurationsstadium ein, das *Stadium pustolosum* Der Blaseninhalt trübt sich ein erscheint eitrig praller der Nabel verliert sich. Area und Ödem werden noch stärker Die subjektiven Beschwerden — Schlaflosigkeit Unruhe Delirien — kehren wieder Durch die eitrige Einschmelzung treten Komplikationen auf die bis zur Sepsis führen können. Das ist die Zeit der häufigsten Todesfälle Mit dem Aufbrechen der Pusteln und der Sekretbildung verbreiten die Kranken einen widerlichen Geruch

Im anschließenden *Abheilungsstadium* (oder Eintrocknungsperiode) beginnt zuerst im Gesicht 2 Tage später an den Extremitäten die Eintrocknung mit der Borkenbildung Die Abborkung setzt gegen den 10 —15 Krankheitstag ein und ist erst spät beendet, vor allem an Fuß und Handflächen. Mit der Krustenbildung geht das Fieber völlig zurück auch die

Die *Absonderungsmaßnahmen* haben sich bei Pocken nie recht eingeführt und das ist leicht erklärlich Eine Krankheit die durch Tröpfcheninfektion und durch Staubinhalation verbreitet wird durfte immer wieder auch strengste Isolierungsmaßnahmen durchbrechen. Jeder Mißerfolg einer sehr lästigen Maßnahme aber ist geeignet, diese Maßnahme völlig aufzugeben Jedenfalls war mit der Isolierung die als Waffe gegen Seuchen Jahrtausende alt ist nicht viel zu machen

Eine wichtige Beobachtung wurde sehr früh gemacht, daß nämlich einmal überstandene Pocken meist ein Leben lang schützten Da die Pockenepidemien zu verschiedenen Zeiten verschieden schwer auftraten wurde es allgemein üblich sich leichte Pocken zu kaufen

So erzählt beispielsweise Pfarrer Güttner zu Konradsreuth/Oberpfalz daß eine Tagelöhnerfrau mit ihrem Töchterchen nach Hof zu ihrem Bruder gekommen sei dessen Kinder die Pocken hatten Die Mutter gebot dem Kind den Pockenkranken die Hand zu geben um die Pocken zu erhalten

Die Inokulation

Von leichten Pockenfällen die Krankheit zu übertragen wurde schon im alten Indien und bei den Chinesen geübt Hierbei wendeten sie sogar ein durchaus physiologisches Verfahren an indem sie nämlich Pockenkrusten verrieben und durch die Nase inhalieren ließen eine völlige Nachahmung des normalen Infektionsganges Diese *Inokulation* war der erste *Vorläufer einer Schutzimpfung* in der Welt überhaupt.

Die Geschichte von der Lady Montague Gattin des englischen Botschafters in Konstantinopel die ihre Kinder erfolgreich inokulieren ließ und damit 1721 die Inokulation bei Pocken als eine erste Vorstufe der Pockenschutzimpfung für das Abendland einführte ist allgemein bekannt Der englische König ließ seine Kinder danach ebenfalls inokulieren und mit der Hoffähigkeit war diese Impfung für Europa durchgesetzt

Im 18 Jahrhundert wurde die Inokulation bereits von Arm zu Arm durchgeführt und *Sutton* (44) benutzte dazu die Skarifikation mit einer Lanzette Das technische Rüstzeug der späteren Vakzination stammt also aus dem 18 Jahrhundert Die Sterblichkeit der Inokulierten war je nach den Impfärzten sehr unterschiedlich und lag zwischen 2 und 10% der berühmte *Sutton* selbst hatte 3 5 auf 10000 nämlich 6 Tote auf 17000 Inokulierte ein anderer hatte 4 oder 5 auf tausend

Ohne Zweifel war die künstliche Infektion durch Pocken weniger gefährlich als es die natürlichen Pocken waren Zum unnatürlichen Infektionsweg kam noch die Erregerwahl da nur von leichten Pockenfällen inokuliert wurde Außerdem hatte sie noch einen Vorteil Die Inokulationspocken hinterließen meist viel geringere Narben als die wahren Pocken Dem standen aber auch *Nachteile* gegenüber zunächst einmal die künstliche Erzeugung einer richtigen gefährlichen Krankheit dann häufige Versager wenn der Impfstoff oder die Technik nicht gut waren Der hauptsächliche Nachteil aber war Durch die Inokulation wurde der Pockenerreger künstlich verbreitet er war in der Ausbreitung nicht kontrolliert die Erkrankungszahl an Pocken wurde künstlich hoch gehalten So konnte das Inokulationsverfahren der Ausgangspunkt für die großen Pockenepidemien des 18 Jahrhunderts werden

Hamburger Impfanstalt wird aufgeführt, daß ein englischer Arzt bereits im Juli 1800 (!) in Hamburg die erste Vakzination an Hamburger Kindern mit einer Vakzine aus Hannover ausgeführt hat die von den ersten modernen Impfärzten in Hannover *Ballhorn* und *Stromeyer* stammen mußte ((59)

Im vergangenen Jahrhundert schien somit endgültig die Pockenseuche besiegt Leider war dem aber doch nicht ganz so Es fehlte damals noch die Bakteriologie es fehlte die Virologie und es fehlte die gesamte Labormedizin! Man hatte die Bakterien und Viren überhaupt noch nicht als Infektionserreger entdeckt Alles war Empirie gewesen, man hatte also auch gar keine Erfahrungen darüber daß es sich bei dem Pockenvirus oder Kontagium um ein Lebewesen handelte daß dieses Lebewesen natürlich auch veränderlich war und daß auf dieser Veränderlichkeit des Pockenvirus die Entwicklung einer Vakzine überhaupt beruhte

Im Laufe des 19 Jahrhunderts wurde immer von Mensch zu Mensch geimpft Man hat wohl später einzelne Rinderpassagen dazwischengeschoben ohne jedoch ein Maß für die Impfstoffgüte zu besitzen Es hat lange Zeit gedauert, bis entdeckt wurde daß eine einmalige Vakzination gar nicht ausreicht um eine lebenslange Immunität zu erzeugen Sehr spät ist die Glyzerin Unempfindlichkeit des Pockenvirus in der Kälte festgestellt worden Es war ein langer Weg bis zur modernen Schutzimpfung die wesentlich von der gesetzlichen Regelung gefordert wurde

Erreger und Immunität

Die Variola vera oder echten Pocken sind wie wir gesehen haben nur eine Art aus einer großen Anzahl mehr oder weniger ähnlicher Krankheiten von Mensch und Tier deren Erreger alle nahe Verwandtschaften untereinander aufweisen und eine besondere Gruppe unter den großen komplexen Virusarten bilden

Benachbart den Herpesviren der Lymphogranuloma Psittakosegruppe stehen sie an der Grenze der Sichtbarkeit 1906 bereits hat *Paschen* (44) die *Elementarkörperchen* beschrieben Sie wurden in der Impflymphe in der Kaninchenhornhaut beim diagnostischen Versuch (S 176) und schließlich auch im Bläscheninhalt echter Pocken (*Paschen* 1907) gefunden *Paschen* fand sie mit Hilfe der Löfflerschen Fuchsinfärbung heute ist die Herzbergsche Viktoriablaufärbung üblich (29)

Die Größe des Virus (140—260 μ je nach Meßmethode) legt schon nahe daß es Raum für zusammengesetzte Strukturen hat, die im Elektronenmikroskop und natürlich auch chemisch nachweisbar sind *Morgan* hat neuerdings in schönen Serienschnitten eine doppelt konturierte Membran und den schon von *Smadel* (53) festgestellten Kern elektronenoptisch nachgewiesen. Chemisch sind dementsprechend Nukleoproteide Lipoide und Kohlenhydrate Flavin Biotin Kupfer und Nukleinsäuren, ja selbst — wenn auch nur wenig — Enzyme nachgewiesen worden Diese Strukturen reichen freilich nicht hin dem Viruspartikel ein selbständiges Leben zu ermöglichen Die Vakzinekörperchen können sich wie jedes Virus nur mit Hilfe von Wirtszellen vermehren (5)

Mit Hilfe der Agglutinationstechnik konnten 2 verschiedene Antigene das für 56° C empfindliche L und das temperaturstabile S Antigen festgestellt werden, außerdem noch Haptenähnliche Substanzen Damit dürfte aber der Antigengehalt nicht erschöpft sein denn diese gesamten löslichen Antigene ließen sich wohl durch Immunsera agglutinieren oder präzipitieren, aber sie brachten ihrerseits weder eine antiinfektiöse Immunität zustande noch vermochten sie neutralisierende Antikörper zu erzeugen. Die bisher genannten Antigene sind reiner Eiweißnatur Die Thymonukleinsäure ist hieran nicht beteiligt, spielt aber sicher eine

Ödeme lassen nach, die Schleimhautläsionen schwinden und der Speichelfluß hört auf. Nur Nasengeschwüre können lange bleiben und den Erreger ausscheiden. Der Juckreiz stört das Wohlbefinden des Rekonvaleszenten sehr.

Neben diesem Normbild gibt es die verschiedensten weiteren Ausprägungen des Krankheitsbildes, sowohl nach dem schlimmeren wie vor allem auch nach dem leichteren Auftreten. Da sind zunächst besonders gefürchtete schwerste Verlaufsformen mit besonders schneller Entwicklung des Krankheitsbildes und hoher Letalität: die hämorrhagischen Pocken oder *schwarze Blattern* und die *Variola confluens*.

Variola discreta, *Variola sine exanthemate* sowie die Pockenpharyngitis als leichteste Formen stehen diesen gegenüber. Sie sind für die Verbreitung der Seuche wesentlich gefährlicher als die schweren Formen, aber letzten Endes haben sie den Weg gezeigt zur Überwindung der Seuche.

Als leichte oder atypische Pocken hat man die *Alastrim* oder die weißen Pocken (Variola minor) von der Variola major getrennt. Hierher gehören sicherlich auch die verschiedenen geographischen Varianten im klinischen Ablauf, von einigen Autoren als Variola minor den Variola major gegenübergestellt.

Zu den leichteren Pockenformen gehört auch die *Variola inoculata* des 18. Jahrhunderts. Nach mindestens dreitägiger Inkubation bildet sich die neue Papel, die sich bis zum 11. Tage nur lokal, meistens mit Nebenpocken zu kräftigen typischen, aber gutartigen Pockenpusteln entwickelt.

Eine Form der Pocken ist von den bisher geschilderten streng zu scheiden: die sogenannte *Variolois*, die Erkrankungsform nicht genügend immunisierter Personen. Ihr Ablauf ist gewöhnlich in allen Stadien außerordentlich verkürzt, vor allem kommt meist keine ausgedehnte Pustelaussaat zustande. Die Hauterscheinungen sind nicht völlig einheitlich.

Zu dieser Vielzahl von menschlichen Pockenerkrankungen treten nun noch die verschiedenen Formen der *Tierpocken* (Schaf, Ziege, Schwein, Pferd usw.). Allen voran stehen aber an Bedeutung die Kuhpocken, *Variola vaccinae*, die vorwiegend am Euter auftreten. Sie zeichnen sich durch geringe Neigung zur Generalisation aus. Da sie auch auf den Melker übergehen und zu schmerzhaften, aber auf die Hände des Melkers beschränkten Hautveränderungen führen, heißen sie auch Melkerpocken oder Melkerknoten. Sie waren der Ausgangspunkt der Vakzination.

Die Vakzination

Geschichtliche Entwicklung. Am 14. Mai 1796 impfte *Jenner* zum erstenmal den Inhalt einer Kuhpocke auf die Haut eines Knaben. Es entwickelten sich typische Vakzinepusteln, d. h. Kuhpockenpusteln. Am 1. Juli inokulierte *Jenner* diesem Jungen frisches Pockenmaterial zweimal hintereinander, ohne daß diese Inokulation anging. *Jenner* hatte hiermit die *humanisierte Vakzine* entdeckt, denn sein Ausimpfmaterial stammte von einer Kuhpocke auf der Hand einer Melkerin. Die Königliche Akademie in London verwarf aber seine Arbeit und ermahnte ihn, seinen Ruf nicht zu gefährden. 1798, zwei Jahre später, impfte *Jenner* auf einem Nachbargut direkt von der Kuh einen Knaben. Von diesem Knaben impfte er dann ein zweites Kind und so 4 weitere Kinder. Alle bekamen typische Impfpusteln, die Inokulationsnachkontrolle fiel bei allen negativ aus. Hiermit war die *Vakzination* (mit Kuhpocken) und damit auch die *animale Vakzine* endgültig entdeckt, und die Schrift hierüber wurde für alle Zeiten berühmt.

Jenner hatte schon als achtjähriges Kind selbst die Pocken überstanden und als Lehrling bei einem Wundarzt von dem Glauben der jungen Bauern über die Schutzkraft der Kuhpocken erfahren. Seine Entdeckung wurde überall mit großer Begeisterung aufgenommen und sehr schnell über alle Welt verbreitet. In der Gedenkschrift zum 100jährigen Bestehen der

der Lokalreaktion Man kann die Impfstelle vor der Entwicklung der Reaktion aus schneiden, ohne die Immunitat zu storen und erhalt die gleiche Immunitat ohne Lokal reaktion nach sc oder iv Einverleibung des Erregers Den Verlauf der Immunitatsent wicklung hat v *Pirquet* an sogenannten Sukzessivimpfungen gezeigt (49) Dabei entwickeln sich alle nachgeimpften Impfstellen mit der ersten die spateren Nachimpfungen sind im Ablauf immer ubersturzter um Schritt zu halten d h die allgemeine Immunitatslage des Korpers bestimmt den Ablauf der Lokalreaktion Die Immunitat ist sowohl humoral wofur die verschiedenen Antikorper Ausdruck sind wie auch vor ... histogen besonders auf der Haut lokalisiert, vorhanden Die Infektionsimmu ... t als Grundimmunitat langer in den Zellen verankert, als die humorale Im ... itat nachweisbar bleibt Die humoralen Antikorper lassen sich auch durch ab ...tete Impfstoffe erzeugen die Zellimmunitat dagegen nicht. Da eine Vakzination ... tz Antikorpergehalt noch angehen kann ist ein Unterschied zwischen antigenen ... d immunisatorischen Fahigkeiten des Virus zu machen wobei bis heute die letz ... n nur dem lebenden Virus vorbehalten sind und anscheinend die Generalisierung ... Voraussetzung haben (53)

Der Impf toff

Der einmalige Glucksfall bei einer Infektionskrankheit daß ein fur den Menschen ...chvirulentes Virus uber den Durchgang durch ein Haustier immer wieder zu einem ...elativ harmlosen Virus fur den Menschen wird und auch so bleibt ohne zuruck ...uschlagen ist die Grundlage unseres heutigen Impfstoffes Anfangs verwendete man die sogenannte *humanisierte Vakzine* nach *Jenners* Vorgang Von Kuhpocken wurde Pustelinhalt auf ein Kind gebracht Die Pusteln dieses Kindes wurden dann am 6 bis 8 Tag als Impfstoffquelle benutzt. Mit dieser humanisierten Vakzine wurde in der ersten Halfte des 19 Jahrhunderts geimpft. Die Übertragung von Syphilis und anderen Krankheiten — die Impfstoffspender stammten meist aus Findel oder Waisenhausern (ubrigens die ersten Anstalten mit dem Namen Impfanstalt) — war ...ine uble Zugabe Die andauernde Fuhrung des Pockenvirus in einem einzigen Wirt – hier dem Menschen — brachte außerdem seine weitgehende Abschwachung und ...folge schwacher Immunitatsentwicklung zunachst die Variolois und schließlich gar ...eder Pocken mit sich Erst als zur Regeneration Rinderpassagen eingeschoben wur...n erholte sich die immunisatorische Kraft der Vakzinen wieder Es war ein langer ...eg von diesen sogenannten *Retrovakzinen* bis zur *animalen Vakzine* dem Impfstoff ...r heute allein noch verwendet wird

Die Retrovakzinen weiterer aber begrenzter Subpassagen, also von den nachsten Gene rationen blieben ebenso wirksam wie die erste Retrovakzine Aber mit der Zeit degenerierten auch die reinen Rind Rind Vakzinen. Erst die Einfuhrung des Wirtswechsels und die laufende Überprufung der Wirksamkeit haben den hohen Antig nstand der heutigen Vakzinen ge bracht.

Mit der Vervollkommnung der Laboratoriumsmedizin sind dann weitere Impfstoff gewinnungsverfahren entwickelt worden die als Ergebnis die Kaninchenvakzine die sogenannte *Lapine* und die *Hodenvakzine* erbrachten wobei in den Hoden von Rind oder Kaninchen geimpft wurde und der Hoden nach Anreicherung des Virus

bedeutende Rolle, da von ihr Virulenz und die Vermehrungsfähigkeit entscheidend abhängen. Auch ein drittes lösliches Antigen mit Nukleinsäuregehalt vermochte bisher die Infektionsimmunität noch nicht zu erzeugen. Das Antigen oder die Antigene, die hierfür verantwortlich sind, blieben noch unbekannt und sind mit dem *vitalen Viruskörperchen* verknüpft. Demzufolge sind auch wiederholte Versuche, mit großen Mengen inaktivierter Pockenerreger nennenswert zu immunisieren, bisher erfolglos geblieben. Für die Praxis scheidet ein Totimpfstoff sonach bisher völlig aus (53).

Das Virus der Variola vera des Menschen, das nur ein besonderer Typ aus einer großen Gruppe ähnlicher Erreger ist, läßt sich leicht auf eine Anzahl Säugetiere übertragen. Affen und Hunde zeigen je nach Applikation typische lokale oder allgemeine Erscheinungen. Es läßt sich leicht auf Rinder übertragen und macht dort regelmäßig eine Dauermodifikation im Sinne eines Verlustes seiner Generalisierungsfähigkeit beim Menschen durch. Bis heute ist es eine unentschiedene Streitfrage geblieben, ob die Erreger der Kuhpocken nur modifizierte Variola-vera-Erreger oder Erreger eigener Art sind. Viele Großsäuger außer Rindern sind noch empfänglich, wie Büffel, Esel, Pferde, Ziegen, Schafe, Schweine usw. Es gibt bezeichnende Unterschiede zwischen der Empfänglichkeit und Reaktionsweise bei den einzelnen Tierarten und den einzelnen Virusstämmen. Das durch Rinderpassage abgewandelte Virus, die Vakzine, ist für Kaninchen pathogener als für den Menschen, so daß das Kaninchen als Versuchstier benutzt wird. Ein durch Kaninchen gegangenes Virus wird als *Lapine* bezeichnet. Sie macht eine ähnliche Transformation durch wie das Virus im Rind. Nur scheint der Virulenzabbau nicht ganz so weit zu gehen. Besonders empfindlich reagiert die Hornhaut des Kaninchens nach Skarifikation. Diese Tatsache bildet die Grundlage des *Paul*schen Versuchs, der klassischen Nachweismethode für Variola- und Vakzinevirus (45).

Mit scharfem Löffel entnommenes Bläschen- oder Papelmaterial oder auch Borken zwischen 2 Objektträgern angetrocknet oder in Röhrchen über Kieselgel oder Phosphorpentoxyd und Glaswolle verwenden. Flüssigkeit mittels Kapillare gewinnen, nach Versiegeln der Enden versenden. Nach Skarifikation und Einimpfung zeigt die mit Vakzine oder Variola infizierte Hornhaut in 48 Stunden bei Fixierung in Sublimatalkohol mit Lupe oder auch makroskopisch porzellanweiße Knötchen oder Pünktchen im Gegensatz zum anderen Auge, das ohne Infektion blieb (9). Bei Verwendung von Fluoreszinnatriumlösung 1% lassen sich bereits nach 24 Stunden grün leuchtende Punkte sehen. Nur der positive Ausfall hat Aussagewert (10)! Allgemein empfehlenswert ist der Nachweis direkt mikroskopisch (durch Viktoriablau gefärbt! (29)).

Die Nachweismethoden im bebrüteten Hühnerei (s. dort), im Kaninchenhoden oder auch serologisch sind den Speziallaboratorien vorbehalten.

Immunität. Das Überstehen der Variola hinterläßt in Mensch und Tier eine kräftige Immunität. Das trifft auch für alle übrigen Pockenerreger zu. Dabei sind weitgehende Kreuzimmunisierungen möglich, ein Hauptargument für die Verwandtschaft der Pockenerreger. Die Krankheitsimmunität hält gewöhnlich ein Leben vor. Allerdings können alte Menschen, deren Erkrankung in frühester Jugend lag, doch ein zweites Mal erkranken. Im allgemeinen schützt eine schwere Erkrankung mehr als eine leichte, das virulente Virus besser gegen das weniger virulente (Vakzine oder Alastrim) als umgekehrt. Diese Feststellung gab die Begründung für die Revakzination.

Die *Immunität nach der Impfung* beginnt sich am 6. Tag zu entwickeln und ist am 10. Tag vollständig. Während der Entwicklung einer Immunität kreist sowohl beim Kranken (60) wie beim Geimpften (12, 26) das Virus im Blute. Es erzeugt z. B. an geschädigten Hautstellen sekundäre Pusteln. Die Immunität ist dabei nicht abhängig von

der Lokalreaktion Man kann die Impfstelle vor der Entwicklung der Reaktion aus schneiden ohne die Immunitat zu storen und erhalt die gleiche Immunität ohne Lokal reaktion nach sc oder iv Einverleibung des Erregers Den Verlauf der Immunitatsent wicklung hat v *Pirquet* an sogenannten Sukzessivimpfungen gezeigt (49) Dabei entwickeln sich alle nachgeimpften Impfstellen mit der ersten die spateren Nachimp fungen sind im Ablauf immer ubersturzter um Schritt zu halten d h die allgemeine Immunitatslage des Korpers bestimmt den Ablauf der Lokalreaktion Die Immunitat ist sowohl humoral wofur die verschiedenen Antikorper Ausdruck sind wie auch vor l' histogen besonders auf der Haut lokalisiert vorhanden Die Infektionsimmu t als Grundimmunitat langer in den Zellen verankert als die humorale Im itat nachweisbar bleibt Die humoralen Antikorper lassen sich auch durch ab ötete Impfstoffe erzeugen die Zellimmunitat dagegen nicht Da eine Vakzination tz Antikorpergehalt noch anstehen kann ist ein Unterschied zwischen antigenen d immunisatorischen Fahigkeiten des Virus zu machen wobei bis heute die letz n nur dem lebenden Virus vorbehalten sind und anscheinend die Generalisierung Voraussetzung haben (53)

Der Impfstoff

Der einmalige Glucksfall bei einer Infektionskrankheit daß ein fur den Menschen ochvirulentes Virus uber den Durchgang durch ein Haustier immer wieder zu einem elativ harmlosen Virus fur den Menschen wird und auch so bleibt ohne zuruck zuschlagen ist die Grundlage unseres heutigen Impfstoffes Anfangs verwendete man die sogenannte *humanisierte Vakzine* nach *Jenners* Vorgang Von Kuhpocken wurde Pustelinhalt auf ein Kind gebracht Die Pusteln dieses Kindes wurden dann am 6 bis 8 Tag als Impfstoffquelle benutzt Mit dieser humanisierten Vakzine wurde in der ersten Halfte des 19 Jahrhunderts geimpft Die Übertragung von Syphilis und anderen Krankheiten — die Impfstoffspender stammten meist aus Findel oder Waisenhausern (ubrigens die ersten Anstalten mit dem Namen Impfanstalt) — war ine uble Zugabe Die andauernde Fuhrung des Pockenvirus in einem einzigen Wirt – hier dem Menschen — brachte außerdem seine weitgehende Abschwachung und folge schwacher Immunitatsentwicklung zunachst die Variolois und schließlich gar eder Pocken mit sich Erst als zur Regeneration Rinderpassagen eingeschoben wur n erholte sich die immunisatorische Kraft der Vakzinen wieder Es war ein langer eg von diesen sogenannten *Retrovakzinen* bis zur *animalen Vakzine* dem Impfstoff r heute allein noch verwendet wird

Die Retrovakzinen weiterer aber begrenzter Subpassagen also von den nachsten Generationen bl eben ebenso wirksam wie d e erste Retrovakz ne Aber mit der Zeit degenerierten auch die re nen Rind Rind Vakzinen Erst die Einfuhrung des Wirtswechsel und die laufende Überprufung der Wirksamkeit haben den hohen Antigenstand der heutigen Vakzinen ge bracht

Mit der Vervollkommnung der Laboratoriumsmedizin sind dann weitere Impfstoff gewinnungsverfahren entwickelt worden die als Ergebnis die Kaninchenvakzine die sogenannte *Lapine* und die *Hodenvakzine* erbrachten wobei in den Hoden von Rind oder Kaninchen geimpft wurde und der Hoden nach Anreicherung des Virus

1 Sp Schut mpf g n

steril entnommen, eine primär sterile Vakzine ergab. Das gleiche ist mit der *Neurovakzine*, einer aus Gehirn-Gehirn-Passagen von Versuchstieren stammenden Vakzine, der Fall (12).

Durchgesetzt hat sich aber allgemein die Dermovakzine vom Rind, deren Virulenz und Immunisierungsfähigkeit dauernd überprüft wird.

Ein besonderes Problem war immer die Infektion mit Begleitbakterien und somit die *Haltbarmachung der Vakzine*. Die Einführung des Glyzerins durch *F. Müller* (42) von der Berliner Impfanstalt hat, wie *Gins* (12) feststellte, erst die technische Grundlage der Vakzineherstellung für systematische Massenimpfungen und Wiederimpfungen geschaffen.

Das Glyzerin wirkt temperaturabhängig wie alle Desinfektionsmittel antibakteriell bei Konzentrationen über 40%. Das Pockenvirus wird auf die Dauer zwar auch geschädigt, aber erheblich langsamer: bei 4° erst nach mehreren Monaten. Bei Zimmertemperatur schwindet die Virulenz bereits nach 1–2 Wochen. Der Roh- und Stammimpfstoff wird ohne Glyzerinzusatz bei —15° bis —20° C lange Zeit aufbewahrt. *Herzberg* (30) hat neuerdings festgestellt, daß über 4—6 Monate bei 4° aufbewahrter Glyzerin-Impfstoff zwar seinen Virulenztiter um eine Zehnerpotenz einbüßt, aber auch seine Gewebepathogenität verliert, die frischem Impfstoff eigentümlich ist. Er soll dabei möglicherweise also Veränderungen erleiden, die ihn vor Abgabe in den einzelnen Fertigungschargen gleichmäßiger wirksam und verträglicher machen.

Lyophilisierte Vakzine zeichnet sich durch eine weit größere Haltbarkeit auch in tropischen Verhältnissen aus. Allerdings ist eine Standardvakzine auch damit nicht zu gewinnen, weil die einzelnen Impfstoffchargen starke Unterschiede ihrer Haltbarkeit aufweisen, deren Ursache nicht geklärt ist (4). Die Lyophilisation und der Einsatz von Antibiotika zur Keimfreimachung (Streptomycin) dürften aber mit der Zeit die noch immer heikle Beständigkeit der Pockenvakzine verbessern.

Bereits 1927 gelang die *Züchtung des Virus in Gewebekulturen* ([3], *Maitland* [41], *Goodpasture*, *Woodruff* und *Buddingh* [15]). Das Pockenvirus ist seitdem das Schulbeispiel für die Techniken der Virusbearbeitung geblieben, und fast jeder Virologe hat sich zur Einarbeitung in sein Gebiet dieses Virus bedient, da es sehr leicht und immer sicher züchtbar ist. Es gibt über 20 Jahre alte Chorionallantois-Kultur-Stämme (*Herzberg* u. a. 24, 27, 28, 30). Trotzdem das Virus sich dabei kaum ändert, eine Neigung zur verstärkten Generalisation im Ei wird allerdings beschrieben — hat sich dieses Verfahren bis heute bei uns zur Herstellung von Pockenimpfstoff praktisch noch nicht eingeführt. Die geringere Haltbarkeit des wohl reinen, andererseits aber auch nackteren und empfindlicheren Gewebevirus ist bisher der Haupthinderungsgrund. Zahlreiche Autoren beschrieben zudem eine mangelnde Konstanz des antigenen Vermögens und der Virulenz.

Die neuerdings von *Wesslén* (56) hierzulande von *Herrlich* u. *Mayr* (24) aufgenommenen Züchtungsmethoden auf bovinen Gewebekulturen (embryonale Kälberhaut oder -zunge) versuchen mit dem bovinen Nährboden die Vorteile der günstigen Erfahrungen mit der Gleichmäßigkeit gut gepflegter Kälberpustel-Impfstoffe zu erhalten. Dabei muß nach *Wesslén* (56) jede 3. Passage wieder von einer menschlichen Impfpustel ausgehen. Es ist hiernach gelungen, gleichmäßiges, haltbares Virus zu gewinnen. Es ist also heute möglich, einen gut angereicherten, konstanten und auch dauerhaften, in seiner Wirkung dem Kälberimpfstoff völlig ebenbürtigen Gewebekultur-Impfstoff herzustellen. Diese Vakzine zeichnet sich vom Standpunkt des Her-

stellers gegenuber der Dermovakzine und der Eihautvakzine aus Ihre Produktion ist in Kulturgefaßen im Labor moglich sie hat konstantes Zuchtmilieu die wechseln den Einflusse des Wirtsorganismus sind ausgeschaltet unspez Eiweiß und Begleit stoffe sind geringer die Impfflussigkeit hat eine primare Sterilitat ist wasserklar zeigt keine Sedimentierung und eignet sich gut zur Lyophilisation *(Herrlich)* Der Gewebe Impfstoff wird gut vertragen Lokal und Allgemeinreaktion sind milde bisher sind keine Impfkomplikationen (noch zu kleine Zahl[1]) beobachtet worden In Schweden Holland und andernorts sind solche Kulturvakzinen bereits verwendet worden Dabei stellte man mindestens ein Jahr anhaltenden guten Impfschutz fest Man wird noch abwarten mussen ob die Konstanz des Impfstoffs wirklich ahnlich gut ist wie bei der Dermovakzine

Impfstoff und Impfgesetz

Bis heute ist der *Gebrauch von Tierlymphe* in den Ausfuhrungen zum Deutschen Impfgesetz *vorgeschrieben* Die Verordnung des Reichsmin d I v 22 1 1940 be stimmt bezuglich des Impfstoffs

§ 1 (1) Schutzimpfungen gegen Pocken sind nur mit Tierlymphe vorzunehmen Der Impf stoff ist aus den staatlichen Impfanstalten zu beziehen

(2) Fur Privatimpfungen kann der Impfstoff auch aus den Apotheken bezogen werden

§ 2 Der Arzt hat den Impfstoff möglichst bald nach Empfang zu verimpfen und ihn bis dahin vor Licht geschutzt und kuhl (moglichst im Kuhlschrank sonst in einem kuhlen Keller) aufzubewahren Die auf den Impfstoffpackungen angegebenen Verwendungsfristen gelten nur unter der Voraussetzung vollig einwandfreier Aufbewahrung des Impfstoffs (2 bis 4 Wochen)

§ 3 Die Apotheken haben

a) Impfstoff nur aus staatlichen Impfanstalten unmittelbar oder uber den Arzneigroß handel zu beziehen
b) ihn vor Licht geschutzt und bei Kuhl chranktemperatur (hochstens +4 C) aufzube wahren
c) ihn nur auf ärztliches Erfordern abzugeben
d) ihn nur in den von Impfanstalten gelieferten Packungen und nur innerhalb der auf den Packungen angegebenen Verwendungsfristen abzugeben
e) in dem Falle daß sie Impfstoff vorrätig halten in einem besonderen Geschaftsbuch die Eingänge an Impfstoff unter laufender Numerierung und Angabe der Impfpor tionen des Tages seiner Herstellung und des Endes der Abgabefrist sowie des Tages der Abgabe des Impfstoffs und des Namens des Empfängers zu vermerken
f) sich jeder Werbung fur den Impfstoff außer bei den Ärzten ihres Versorgungsbe zirks zu enthalten

Die Bestimmungen unter Buchstaben a b d und e gelten fur den Arzneimittelgroßhandel entsprechend

Die *Herstellung der Tierlymphe und deren Prufung* sind ebenfalls geregelt und zwar durch den Anhang uber die Vorschriften uber Einrichtung und Betrieb der Staatlichen Impfanstalten es werden im einzelnen geregelt

Die Anstaltsräume das Anstaltspersonal Auswahl und Untersuchung der Impftiere deren Pflege die Impfung der Tiere Beobachtung der geimpften Tiere Abnahme des Impfstoffs Aufbewahrung des Rohimpfstoffs Zubereitung des Impfstoffs mit der Pru fung desselben nach bakteriologischen Richtlinien ferner die Bestimmung der Wirk samkeit nach verschiedenen genau vorgeschriebenen Methoden

Diese Regelung bringt es mit sich, daß in Deutschland nur Retrovakzinen mindestens der zweiten Generation von Kalb oder Rind zur Abgabe gelangen. Die Tiere werden in die Haut geimpft, und zwar mit

1. Kälberimpfstoff unter möglichster Einschränkung der Anzahl der Kälberpassagen. *Ein Wechsel auf einen anderen Wirt (Kaninchen) scheint so lange nicht nötig*, als sich die Qualität der Lymphe nicht ändert.
2. menschl. Impfstoff (humanisierte Vakzine) von völlig gesunden Erstimpflingen.
3. Kaninchenimpfstoff (Lapine).
4. Eihautimpfstoff oder Gewebekulturimpfstoff.

Genaue Vorschriften über die Gewinnung, Aufarbeitung, Lagerung und Zubereitung des Impfstoffes sollen einheitliche Impfstoffe garantieren. Dem dient auch die Vorschrift einer wiederholten Prüfung der Vakzine.

Ein Impfstoff ist stets nur so gut wie seine Prüfung ist, und jede Wissenschaft fängt mit dem Messen an. Die quantitativen Verhältnisse sind noch am leichtesten zu erfassen. Dabei scheint die Auszählung der Pockenflecken auf der Eihaut des bebrüteten Hühnereies (nach *Burnet*) den älteren Verdünnungsmethoden in Empfindlichkeit und Genauigkeit überlegen zu sein. Leider sind aber alle biologischen Meßmethoden der Güte oder Qualität des Impfstoffes wenig exakt. Denn es handelt sich um die Messung eines veränderlichen Organismus (Pockenerreger) auf einem ebenfalls veränderlichen biologischen Substrat. Es gibt bisher keine Standardimpfstoffe.

Die quantitativen Verhältnisse haben bei der Wertmessung wahrscheinlich weniger auszusagen als die qualitativen Fähigkeiten der Impfstoffe, denn die Quantität eingeimpfter Lebendvakzinen dürfte *nur* für die allerersten Stunden nach der Impfung Bedeutung haben. Bei lebendem Impfstoff überläßt man ja die Vermehrung des Antigens dem Wechselspiel zwischen Erreger und Wirt selbst.

Erste vorsichtige Versuche einer Aussage über *die unterschiedlichen Eigenschaften der Impfstoffe* bedeuten die Beachtung der Entwicklung der Vakzineinfektion in den Hühnerembryonen, vor allem des Zeitpunkts der Generalisation (23) und die Beobachtung des klinischen Verlaufs der Kanincheninfektion (intrakutan und intrazerebral), wobei die Größe der Gewebsfreundlichkeit am Krustenabfall oder an der Entwicklung typischer Enzephalitiden abgelesen wird (30). Hierzu tritt die Beurteilung der Pockenimpfung am Erstimpfling. So ist eine Parallele zwischen Frühgeneralisation im Hühnerei, späterem Krustenabfall, also stärker Nekrotisierung am Kaninchen und gehäufter Entwicklung von Nebenpocken beobachtet worden.

Zu der Wirksamkeitsprüfung sollte nach den Ergebnissen der neueren Untersuchungen *eine Qualitätsbeurteilung* treten.

So sollen für die Herstellung von Pockenimpfstoffen keine Vakzinestämme Verwendung finden, die im Tierversuch oder bei Bruteiimpfung besondere Pathogenitätsmerkmale erkennen lassen. Dabei wäre zu achten auf Ausfall der Vakzinereaktion auf der Haut des Kaninchens, wie Größe der Pusteln, hämorrhagischer Einschlag, stärkere Gewebszerstörungen, Art der Schorfbildung, Zeitpunkt des Abfalls der Schorfe und, bei Einbeziehung der intrazerebralen Kaninchenimpfung, auch die Beurteilung des allgemeinen klinischen Verlaufs, bei der Eihautimpfung die Stärke der entzündlichen Veränderungen der Eihaut und der Zeitpunkt des Eintritts der Generalisierung.

Eine Weiterentwicklung der Qualitätsbeurteilung von Impfstoffen dürfte für viele noch offenen Fragen von ausschlaggebender Bedeutung sein, vor allem für die Verhütung von Impfkomplikationen.

Der *heutige Impfstoff* soll nach *Herzbergs* (30) experimentellen Erfahrungen wesentlich stärker als der von vor 20—30 Jahren sein. Ein solches langfristiges Schwanken der Impfstoffeigenschaften ist zuerst an der unterschiedlichen Immunitätsleistung und dem Auftreten von Erkrankungen Geimpfter abgelesen worden. Neuerdings hat man auch wieder auf den Zusammenhang von Vakzinequalität und Auftreten von Impfkomplikationen hingewiesen (36, 57).

Die Durchführung der Impfung

Die Durchführung der Impfung erfolgt in Deutschland hauptsächlich in öffentlichen Impfterminen, ohne daß Privatimpfungen durch die praktische Ärzteschaft ausgeschlossen sind. Die Durchführung von Impfterminen ist in eigenen Vorschriften genau geregelt, und es ist notwendig, von den Vorschriften nicht abzuweichen, denn jede Abweichung verlagert die Verantwortung bei unerwünschten Vorkommnissen von dem Herausgeber der Vorschriften auf den Abweicher. Auch der Privatarzt muß vorschriftsmäßig verfahren (s. S. 195).

Für die *technische Ausführung* der Impfung wird in der Durchführungsverordnung zum Impfgesetz (1940) bestimmt:

Die Impfung ist unter Anwendung aller Vorsichtsmaßnahmen auszuführen, die geeignet sind, Wundinfektionen und Krankheiten zu verhindern. Insbesondere hat der Impfarzt sorgfältig auf die Reinheit seiner Hände und der Impfstelle sowie auf Keimfreiheit der Impfinstrumente Bedacht zu nehmen und saubere, waschbare Überkleidung beim Impfen zu tragen. Die Impfstelle ist mit (Zellstoff-) Watte und Alkohol oder einem anderen gleichwertigen Mittel (kein Jod oder Septo-Tinktur) abzureiben und abtrocknen zu lassen. Für jeden Impfling ist ein neuer Wattebausch zu nehmen. Bei wiederholter Verwendung von Impfmessern im gleichen Impftermin sind diese vor jedem Gebrauch zu sterilisieren (s. S. 315) und ausreichend abzukühlen, bevor sie erneut mit Impfstoff beschickt werden. Der Impfstoff ist vor Verunreinigung sorgfältig zu schützen und mit keimfreien Instrumenten unmittelbar aus dem Versandgefäß zu verimpfen.

Bei den öffentlichen Impfterminen sind nur *2 leichte Schnitte von 3 mm Länge und im Abstand von mindestens 2 cm voneinander* anzulegen. Empfohlen wird, nicht zu scharfe Impfmesser ziemlich steil auf die gut gespannte Haut aufzusetzen, die Haut durch Eindrücken an der Spitze oberflächlich stichförmig zu verletzen und das Messer mit einer zu einem kurzen Komma ansetzenden Schreibbewegung wieder herauszuziehen.

Eine Blutung, die schlechtere Bedingungen für das Angehen der Vakzine schafft, kann auf diese Weise trotz Durchtrennung der obersten Epidermis dicht leicht vermieden werden. Es empfiehlt sich, den Impfstoff durch das hiermit benetzte Messer und die Messerfläche in die Impfstelle einzubringen. Die Impfstellen sollen bis zum Eintrocknen der Lymphe unbedeckt bleiben. Die *Vornahme der Impfung an anderen Stellen als am Oberarm*, z. B. am Oberschenkel, sollte wegen der weit größeren Gefahr der Verschmutzung nur auf ganz seltene Ausnahmen beschränkt bleiben, dabei ist der Impfarzt verpflichtet, die Pflegepersonen über einwandfreie, sorgfältige *Reinhaltung der Impfstelle* ganz besonders zu unterrichten.

Die *Impfstelle* sollte nicht zu hoch am Oberarm und nicht zu nahe am Gelenk gewählt werden. Der Impfarzt läßt sich das Kind mit entblößtem Oberkörper, den re. Arm ihm zugekehrt, halten. Er umfaßt den Oberarm von innen und spannt sich somit das Impffeld. Aus kosmetischen Gründen wird gerne nicht rein seitlich geimpft, sondern etwas nach hinten abgewichen, besonders bei Mädchen. Beim Impfen am Oberschenkel ist die Gefahr der Verschmutzung bei Kleinkindern allzu leicht gegeben. Das

Diese Regelung bringt es mit sich, daß in Deutschland nur Retrovakzinen mindestens der zweiten Generation von Kalb oder Rind zur Abgabe gelangen. Die Tiere werden in die Haut geimpft, und zwar mit

1. Kälberimpfstoff unter möglichster Einschränkung der Anzahl der Kälberpassagen. Ein Wechsel auf einen anderen Wirt (Kaninchen) scheint so lange nicht nötig, als sich die Qualität der Lymphe nicht ändert.
2. menschl. Impfstoff (humanisierte Vakzine) von völlig gesunden Erstimpflingen.
3. Kaninchenimpfstoff (Lapine).
4. Eihautimpfstoff oder Gewebekulturimpfstoff.

Genaue Vorschriften über die Gewinnung, Aufarbeitung, Lagerung und Zubereitung des Impfstoffes sollen einheitliche Impfstoffe garantieren. Dem dient auch die Vorschrift einer wiederholten Prüfung der Vakzine.

Ein Impfstoff ist stets nur so gut wie seine Prüfung ist, und jede Wissenschaft fängt mit dem Messen an. Die quantitativen Verhältnisse sind noch am leichtesten zu erfassen. Dabei scheint die Auszählung der Pockenflecken auf der Eihaut des bebrüteten Hühnereies (nach *Burnet*) den älteren Verdünnungsmethoden in Empfindlichkeit und Genauigkeit überlegen zu sein. Leider sind aber alle biologischen Meßmethoden der Güte oder Qualität des Impfstoffes wenig exakt. Denn es handelt sich um die Messung eines veränderlichen Organismus (Pockenerreger) auf einem ebenfalls veränderlichen biologischen Substrat. Es gibt bisher keine Standardimpfstoffe.

Die quantitativen Verhältnisse haben bei der Wertmessung wahrscheinlich weniger auszusagen als die qualitativen Fähigkeiten der Impfstoffe, denn die Quantität eingeimpfter Lebendvakzinen dürfte *nur* für die allerersten Stunden nach der Impfung Bedeutung haben. Bei lebendem Impfstoff überläßt man ja die Vermehrung des Antigens dem Wechselspiel zwischen Erreger und Wirt selbst.

Erste vorsichtige Versuche einer Aussage über *die unterschiedlichen Eigenschaften der Impfstoffe* bedeuten die Beachtung der Entwicklung der Vakzineinfektion in den Hühnerembryonen, vor allem des Zeitpunkts der Generalisation (23) und die Beobachtung des klinischen Verlaufs der Kanincheninfektion (intrakutan und intrazerebral), wobei die Größe der Gewebsfreundlichkeit am Krustenabfall oder an der Entwicklung typischer Enzephalitiden abgelesen wird (30). Hierzu tritt die Beurteilung der Pockenimpfung am Erstimpfling. So ist eine Parallele zwischen Frühgeneralisation im Hühnerei, späterem Krustenabfall, also starker Nekrotisierung am Kaninchen und gehäufter Entwicklung von Nebenpocken beobachtet worden.

Zu der Wirksamkeitsprüfung sollte nach den Ergebnissen der neueren Untersuchungen eine Qualitätsbeurteilung treten.

So sollen für die Herstellung von Pockenimpfstoffen keine Vakzinestämme Verwendung finden, die im Tierversuch oder bei Bruteimpfung besondere Pathogenitätsmerkmale erkennen lassen. Dabei wäre zu achten auf Ausfall der Vakzinereaktion auf der Haut des Kaninchens, wie Größe der Pusteln, hämorrhagischer Einschlag, stärkere Gewebszerstörungen, Art der Schorfbildung, Zeitpunkt des Abfalls der Schorfe und bei Einbeziehung der intrazerebralen Kaninchenimpfung auch die Beurteilung des allgemeinen klinischen Verlaufs, bei der Eihautimpfung die Stärke der entzündlichen Veränderungen der Eihaut und der Zeitpunkt des Eintritts der Generalisierung.

Eine Weiterentwicklung der Qualitätsbeurteilung von Impfstoffen dürfte für viele noch offenen Fragen von ausschlaggebender Bedeutung sein, vor allem für die Verhütung von Impfkomplikationen.

Interesse des Impfgesetzes sondern mehr noch des Wiederimpflings wie wir weiter unten noch sehen werden Dabei sind die lokalen und allgemeinen Reaktionen eine erfolgreiche Immunisierung vorausgesetzt gar nicht geringer als bei den Skarifikationsmethoden Lokal können subkutan schmerzhafte bis 5markstückgroße und bei intrakutaner Impfung bohnengroße Infiltrate lange bestehen bleiben ja sogar einschmelzen oder narbige Einziehungen verursachen Die häufig verlängerten und abgeschwächten Allgemeinreaktionen welche die erfolgreiche Impfung anzeigen schützen aber nicht vor den der Pockenimpfung eigentümlichen Impfkomplikationen (s dort) geben aber wie immer wieder festgestellt wurde erheblich schwächere Immunisierungserfolge erfordern also eine frühere Nachimpfung (*Kaiser* 36)

Klinik der Erstimpfung

Die Pockenimpfung des Erstimpflings ist ein Eingriff der auch im völlig normalen Ablauf nicht bagatellisiert werden darf Er hat neben der lokalen eine recht erhebliche Allgemeinreaktion zur Folge über deren Tiefe das jugendliche Alter der Impflinge allzu häufig hinwegtäuscht Es ist erstaunlich wie wenig allgemein über den klinischen Ablauf der normalen Vakzination bekannt ist und wie sehr die lokale Reaktion vom Allgemeinzustand und seinen Änderungen ablenkt Es ist deshalb besonders verdienstvoll daß im Auftrag des Bundesgesundheitsamtes *Hansen* u *Müller Rentsch* (17) die Klinik der Pockenimpfung wieder bearbeitet haben denen im folgenden öfter gefolgt sei

Die Lokalreaktion

Die *traumatische Reaktion* tritt bei der Schnittimpfung innerhalb 10 Minuten ein Sie schließt durch austretende Gewebeflüssigkeit die Schnittstellen Eine traumatisch bedingte *Quaddel* ist in den ersten 2—4 Stunden am deutlichsten verschwindet aber innerhalb weniger Stunden Es bleibt nur der geschlossene Impfstrich bedeckt *mit einer feinen graugelben Borke (1 Stadium der Inkubation Latenz)* Entgegen häufiger Darstellung verstärkt sich bereits am 3 Tage ihre Rötung zur *Makula* die Ränder des Impfstrichs erscheinen etwas verdickt z T sogar schon wie kleine Papeln (2 Stadium der Papelbildung) Bei der Punktimpfung ist in diesem Stadium nur eine größere Zahl feinster Bläschen erkennbar die in den folgenden Tagen zu einer Blase zusammenfließen Die *Papel* verstärkt sich bis zum 5 Tag zu einem *Knötchen* das von einem dunkelroten Saum umgeben ist der *Aula* Bis zum 6 Tag entsteht eine *Vesicula das Jennersche Bläschen* das sich bis zum Tage der Nachschau 7 Tage p v als prallgefüllte perlmuttergraue Blase mit wallartig erhabenem Rand und zentraler Einsenkung mit einer braunen kleinen Borke ebendort entwickelt hat Umgeben ist die Blase noch von der Aula Vom 8 Tage an geht diese dann in die sogenannte *Area* eine erysipelähnliche intensive Rötung und Schwellung der Haut von 3 cm Durchmesser mit zackigem Rand über (Abb 2) Damit ist am 11 (10—13) Tag der Höhepunkt der Lokalreaktion erreicht Die Area kann bei einzelnen Kindern sehr viel größer werden den ganzen Arm bis zum Ellbogen zum Schlüsselbein ja bis zur Brust erfassen Meist reicht sie armabwärts weiter als nach oben

Wenn die Area abblaßt häufig schon früher trübt sich der anfangs klare seröse Inhalt der Pustel Sie wird gelblich und trocknet zu einer derben dunkelbraunen *Kruste* die nach 22 (19—24) Tagen abgestoßen wird und eine charakteristische wabige flache

Impfen 2—3 cm unter der Mamille trifft sicherlich die nach heutigem Landesbrauch noch kosmetisch unauffalligsten Regionen Es hat sich eingefuhrt die Erstimpfung am re und die Zweitimpfung am li Oberarm vorzunehmen

Man hat fruher 4 8 ja noch mehr Schnitte fur notwendig gehalten Es gibt auch Untersuchungen wonach die Starke der Immunitat von der Große der Pustelfläche abhangt oder von der Anzahl der Impfschnitte Jedoch ist immer zu bedenken daß die notwendige Voraussetzung solcher Untersuchungen die nachweisbare Gleichartigkeit der verwendeten Impfstoffe sein muß und diese Nachweisbarkeit ist nicht gegeben

Dem Impfgesetz wie auch der geltenden Immunitatstheorie ist aber Genuge getan wenn ein einziger Impfschnitt angeht weshalb die gegenwartige Forderung nach 2 Impfschnitten nur eine Sicherung gegen Impfversager sein soll

Es gibt weiterhin noch die Mehrfachpunktimpfung (Multipunktur multiple pressure method) die in den angelsachsischen Landern ublich ist Hierbei wird durch einen kleinen Tropfen Lymphe die Spitze einer gewohnlichen Injektionsnadel mit dem Schragschliff nach oben bei Erstimpflingen 10 bis 15mal bei Wiederimpflingen 20 bis 30mal auf die Haut gedruckt ohne sie zu durchstechen Die Nadel wird fast parallel zur Hautoberflache gehalten und auf und ab bewegt Die Impfpunkte bringt man auf einer Hautflache von 3—4 mm an Überflussige Lymphe kann zum Schluß abgetupft werden *Hansen* u Mitarb (17) die im Auftrage des Bundesgesundheitsamtes eine vergleichende Untersuchung der beiden vorgenannten Impfmethoden vornahmen kamen zu folgendem Ergebnis

Gegenuber der Zweischnittimpfung ist das Trauma und die entsprechende traumatische Reaktion bei der Mehrfachpunktimpfung geringer Viele Kinder bemerken den Eingriff kaum sie schreien seltener und machen kaum Abwehrbewegungen Deshalb kann die Technik viel gleichmaßiger gehandhabt werden zumal die Gleichmaßigkeit der einzelnen Impfpunkte viel weniger vom Geschick des Arztes abhangt als die der Impfschnitte Die Punktimpfung erfordert vom Geubten nicht mehr als die alte Methode Kosmetisch vorteilhaft ist die einfache Narbe deren technisch bedingte Große von der Zahl der Impfpunkte und der beimpften Hautflache abhangt Wirksame Lymphe vorausgesetzt ist ein Nichtangehen der Impfung so gut wie ausgeschlossen Die Lokal und Allgemeinreaktionen haben wegen der gleichmaßigeren Inokulation weniger Varianten Wegen der offenbar rascheren Generalisation der Vakzine beginnt die Impfreaktion etwas fruher Fieberhohe und dauer sind geringer Die Punktimpfung erfullt die Bedingungen des deutschen Impfgesetzes da eine erfolgreiche Erstimpfung bei Angehen *einer* Impfpustel testiert werden kann

Weitere nicht allgemein erlaubte Impfmethoden

Mir selbst hat sich die bei Schiffs und Kolonialarzten heute noch ubliche Anwendung einer fen ein Einstich mit einer Injektionskanule oder Stecknadel gemacht wird Das gibt haufig alten Impfmethode gut bewahrt bei der durch einen auf die Haut aufgesetzten Vakzinetrop kleine kosmetisch gute Narben und diese Art ist schließlich nur ein Grenzfall der kommaformigen Schnittimpfung

Diese Impfung darf in offentlichen Impfterminen von den Impfarzten mit Ausnahme der Impfanstaltsleiter ebensowenig angewandt werden wie die folgenden Methoden *subkutane Impfung* und *intrakutane Impfung* Beide Methoden haben eine bakterienfreie Vakzine zur *Voraussetzung* haben aber einen großen Nachteil Sie hinterlassen keine Narben die fur die Nachprufung eines Impferfolges nach 10 Jahren noch so uberaus wichtig sind nicht nur im

Temperaturerhöhungen festgestellt. Diese Beobachtung ist wichtig für die Beurteilung von Impfzwischenfällen. Frühzeitige Temperaturreaktionen werden gern für nicht pockenbedingt gehalten und als Gegengrund bei Impfschaden angeführt. Die fieberärmsten Tage (4.—6. Tag p. v.) bilden die Grenze zum nächsten Stadium, dem sehr unregelmäßigen *Initialfieber* das den 6. und 7. Tag einnimmt und von dem meist deutlich ausgeprägten *Florifionsfieber* das vom 8. bis 12. Tag p. v. dauert, gefolgt ist. Schließlich fällt die Temperatur mehr oder weniger plötzlich ab.

Die größte Fieberhöhe wird meistens — aber wie bereits gesagt nicht immer — im letzten Stadium erreicht, gar nicht selten um 40° und zwar zwischen dem 10. und 12. Tag, also *nach* der sogenannten gesetzlichen Nachschau. Hierauf müssen die Eltern aufmerksam gemacht werden. In dieser Zeit ist eine besondere Schonung des Impflings

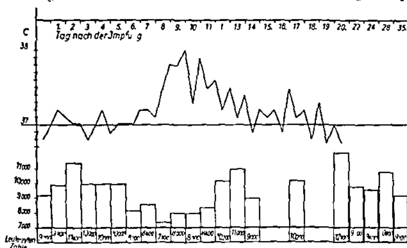


Abb. 3. Temperaturkurve und Leukozytenwerte nach Pockenschutzimpfung (Mittelwerte von 10 Erstimpflingen nach Hansen und Müller Rentzsch)

angebracht. Bei der Punktimpfung kommt die Fieberreaktion etwas früher. Es gibt allerdings auch Vakzinationsabläufe ohne jede Temperaturbewegung, um so häufiger je jünger die Kinder sind (Abb. 3).

Im Zusammenhang mit der Fieberreaktion soll erwähnt werden, daß das Virus nach der Pockenimpfung mit großer Regelmäßigkeit vom 3.—10. Tage im Blute nachweisbar ist, ein direkter Beweis des Allgemeininfektes (26). Entsprechend der Erregeranwesenheit im Blute deuten auch *Milzschwellung* und die Schwellung der regionären Lymphknoten auf die Beteiligung der Abwehrorgane hin.

Die Veränderungen im *Blutbild* im Sinne einer Allgemeinreaktion sind schon lange bekannt (54, 37, 51). *Hansen* u. Mitarb. (17) haben die älteren Angaben erneut bestätigt und darüber hinaus eine regelmäßige starke Beteiligung des *Knochenmarkes* festgestellt. Diese Knochenmarksbefunde entsprechen denen bei Variola vera.

Nach *Hansen* u. Mitarb. (17) steigt die *Leukozytenzahl* im Blut bis zum 2. Tag p. v. an, fällt bis zum 8. Tag unter den Ausgangswert ab, erreicht in Schüben am 20. Tag ihren Höchstwert und geht bis zum 35. Tag p. v. zur Norm zurück. Bei der initialen Leukozytose besteht keine Linksverschiebung. Um den 6. Tag p. v. ist eine geringe Linksverschiebung erkennbar, danach geht die Zahl der Stabkernigen stark zurück. Der Anteil der Granulozyten nimmt bis zur Höhe

blaßrote *Narbe* hinterläßt Dies Narbe vergrößert sich mit dem Wachstum des Impflings Eine kosmetische Rücksichtnahme bei der Länge des Impfstriches ist also durchaus am Platze

Nicht selten gibt es auch Impfnekrosen deren tiefe Geschwüre etwas länger zur Abheilung brauchen

Diese Entwicklung scheint vom Impfstoff abzuhängen Die Schwellung der regionären Lymphknoten und eine mäßige Lymphangitis gehören zum normalen Bild der Lokalreaktion Die Punktimpfung zeigt ganz ähnliche Abläufe

Die Allgemeinreaktion

Es heißt immer wieder daß das Allgemeinbefinden des Erstimpflings (wir sprechen hier nur von Säugling und Kleinkind) nur selten gestört sei zumindest in den ersten Tagen Je weiter wir uns in der Literatur zeitlich von den Variola vera Kennern entfernen um so mehr tritt die Beschreibung von Allgemeinreaktionen auf Dies liegt an der Relativität der Beobachtung Man kann bei der Beobachtung der Störungen eines Säuglings völlig von seiner Spiellust Reizbarkeit seinem Appetit seinem Gleichmut und Schlafbedürfnis absehen und sich auf die Gewichtsentwicklung stützend einen Einblick in die Tiefe der Veränderungen seines Zustandes tun Dabei zeigt sich regelmäßig zumindest ein Stillstand der *Gewichtszunahme* nicht selten sogar eine vorübergehende Abnahme Häufig geht damit geringe Vermehrung der Stuhlzahl einher



Abb 2 Vakzinepusteln am 9 Tag post vaccinationem mit Area

Eine genaue klinische Verfolgung des *Impffiebers* zeigt einen gegenüber der gleichmäßigen Entwicklung der Lokalreaktion sehr wechselvollen Verlauf Das Impffieber soll von der inokulierten Virusmenge abhängen (*Groth* 16) Andererseits ist keine Beziehung zwischen der Größe der Lokalreaktion und Ausprägung der Fieberreaktion gegeben Beide Auswirkungen der Vakzination können sich durchaus gegenteilig entwickeln ohne daß es aber so sein muß

Das typische Vakzinationsfieber läßt sich nach *Peiper* (40) bei aller Veränderlichkeit in 3 Phasen einteilen

Für das *Inokulationsfieber* hat *Hansen* (17) den Namen *Prodomalfieber* vorgeschlagen da seiner klinischen Beobachtung nach die Latenz nicht 3—4 Tage dauert sondern bereits im Laufe des 2 Tages p v mit bereits zunehmender Entzündung am Impfort auch Temperaturreaktionen auftreten Er hat öfters in den ersten 5 Tagen p v die individuell größten

Erfolgsbeurteilung (Impfnachschau)

Das Ziel einer Schutzimpfung ist der spezifische Immunisierungserfolg Die hierzu notwendige Impfreaktion wird dem Impfling durch eine Impfbescheinigung attestiert Hierzu die *Richtlinien* fur die Abhaltung von Impf und Nachschauterminen Anlage 4 des Runderlasses des RMdI vom 19 4 1940)

Der Arzt hat bei jedem Impfling fruhestens am 6 spatestens am 8 Tage nach der Impfung den Impferfolg festzustellen und einen *Impfschein* auszustellen Die *Erstimpfung* hat als erfolgreich zu gelten wenn mindestens eine Pustel zur regelrechten Entwicklung gekommen ist Bei der *Wiederimpfung* ist zwischen Knotchen Blasen beschleunigter Pustelreaktion und Erstimpfreaktion die samtlich als erfolgreich zu gelten haben zu unterscheiden gewertet wird statistisch die Impfstelle mit der starksten Reaktion Eine Fruh oder Knotchenreaktion liegt vor wenn an der Impfstelle ein kleines Knotchen tastbar ist oder die am Nachschautag bereits verheilte Impfwunde einen schmalen pigmentierten etwas erhabenen Saum aufweist

Bei der Blaschenreaktion sitzt ein runder Schorf von 2—3 mm Durchmesser auf der Impfwunde die von einem geringen roten Hof umgeben sein kann Bei der Pustelreaktion mit beschleunigtem Verlauf ist eine Woche nach der Impfung eine Pustel mit noch flussigem Inhalt vorhanden das Zentrum zeigt aber mitunter bereits beginnende Schorfbildung und der an sich mit scharfem Rand abgegrenzte Entzundungshof oft schon Aufhellungszonen Eine Allgemeinreaktion kann vorhanden sein Im Gegensatz hierzu ist bei der Pustelreaktion in der Form des Verlaufs der Erstimpfung immer eine Allgemeinreaktion vorhanden Es besteht hier eine regelrechte Vakzinepustel mit noch klarem flussigem Inhalt Der Entzundungshof fehlt noch oder ist erst in Gestalt einer unregelmaßig begrenzten Rotung entwickelt Sichere Zufallsinfektionen mit Pocken oder Kuhpocken (vereinzelte Pusteln generalisierte Vakzine oder Ekzema vaccinatum bei Nichtgeimpften) sind der Pockenschutzimpfung gleichzustellen

Die *Prufung des Impferfolges bei Wiederimpflingen* am 6—8 Tag p v ist naturlich unzuverlassig Bei einer ganzen Reihe noch hoch Immuner ist die Macula langst geschwunden Es ist deshalb fur den internationalen Impfschein auch nur der Vermerk Revakzination ohne Nachschau vorgesehen das setzt naturlich voraus daß dem Impfarzt die Erstimpfung irgendwie nachweisbar war Manche Einwanderungsbehorden verlangen auch bei der Wiederimpfung eine Nachschau und diese dann richtigerweise 48 Stunden nach der Wiederimpfung

Wie bei jeder Krankheit so ist auch bei der kunstlich herbeigefuhrten Vakzineinfektion besonderer Wert auf die *Pflege des Impflings* vor allem des Erstimpflings zu legen Hierauf weist *Kaiser* (36) in seinem vorzuglichen mehr mit Bezug auf den Impfling als auf die Pockenimpfung an sich geschriebenen Leitfaden hin Es ist die Tendenz mancher Impfarzte die ja durch unsere gesetzliche Impfregelung Erfullungsgehilfen eines Impfgesetzes werden den leichten Verlauf der Impfreaktion herauszustellen So fehlen haufig Hinweise auf die erhebliche Belastung des Impflings wohl auch mit Rucksicht auf impfgegnerische Einwirkung Nachdem wir gesehen haben daß die Vakzination eine Allgemeinerkrankung darstellt, hangt deren Ablauf sicher weitgehend von der zweckmaßigen Pflege des Erstimpflings ab Diese sollte den allgemeinen Regeln der Sauglings und Kleinkinderpflege entsprechen in hoherem Alter mehr der Pflege von Infektionskranken Schonung Reinlichkeit frische Luft keine außergewohnlichen Anstrengungen durch muskulare und klimatische Belastung oder unzweckmaßige Kleidung

der Impfreaktion ab. Eine *rhythmisch auftretende toxische Granulierung* der Neutrophilen mit größter Intensität am 5., 8., 11. und 14. Tag p. v. soll auf Zusammenhänge der Zellschädigung mit der Virusvermehrung hindeuten. Die *Lymphocyten* sind um den 11.—14. Tag p. v. am häufigsten. Die Zahl der Eosinophilen ist am 7. Tag p. v. am geringsten und am 12. Tag am größten. Die *Monocyten* vermindern sich im Laufe der Impfreaktion.

Neben diesen deutlich meßbaren Veränderungen im Laufe der Vakzination treten noch *regelmäßig* weitere Zeichen der Allgemeinstörung auf. Die Kinder sind verdrießlich und eßunlustig. Übelkeit, Erbrechen, Kopfweh, Durst und ausnahmsweise Konvulsionen kennen wir. Hiermit sind schon Symptome aufgeführt, die auch für eine *Beteiligung des ZNS* sprechen (46). Die EEG zeigt einerseits häufiger pathol. Befunde als der klinische Befund vermuten läßt. Andererseits ist eine EEG-Veränderung selbst bei Fieberkrämpfen im Verlauf der Vakzination nicht vorhanden. Die erstaunliche Häufigkeit von Virusnachweisen der Coxsackie-Echo-Gruppe im Liquor, auch bei leichtesten klinischen Störungen, läßt die positiven Vakzinevirusbefunde im Liquor, die bisher freilich nur bei ausgeprägten enzephalitischen Komplikationen erhoben wurden (25, 52), in hellerem Lichte erscheinen.

Alter und *Konstitution* beeinflussen Impfung und Wiederimpfung. Je jünger ein Kind ist, um so besser wird die Impfung vertragen. *Als der günstigste Zeitpunkt* hat sich auch aus praktischen Gründen das 2. und 3. Lebenshalbjahr herausgestellt (*Kleinschmidt* 38).

Die Konstitution der Kinder soll einen Einfluß auf das mehr oder weniger starke Angehen der Erstimpfung ausüben. Jedenfalls soll die sogenannte kachektische Reaktion nach *v. Pirquet* (49) nur bei schwächlichen Kindern auftreten, vollblütige Kinder dagegen durch kräftigen Ablauf aller Impferscheinungen vorbelastet sein (*Kaiser* 36).

Zusammenfassend läßt sich die ganz gewöhnliche („normale") Impfreaktion des Erstimpflings als Ausdruck einer *Allgemeininfektion mit Vakzinevirus* deuten (31).

Impfreaktion bei Wiederimpfung

Das Bild der Impfreaktion beim Wiederimpfling ist nur durch die von der ersten Impfung noch verbliebenen Abwehrkräfte beeinflußt. Das zeitliche Intervall zwischen den beiden Impfungen wie die individuell verschiedene Immunisierung bedingen ein völlig wechselndes Bild, doch schälen sich einige Hauptformen heraus: die bereits nach Stunden auftretende *Macula*, die nach Kaiser als eigentliche *Frühreaktion* bezeichnet werden sollte, weil sie nach 7 Tagen bei der Nachschau nicht mehr zu sehen ist. Sie ist Ausdruck der Allergie, soll nach neuen Untersuchungen aber auch mit abgetöteter Vakzine auslösbar sein. Wächst das Virus an, so entwickelt sich eine tastbare *Papel*, die völlig verschwinden kann oder zu einem *Knötchen* anwächst, das von einem roten infiltrierten Hof umgeben sein kann. Tritt noch eine Verflüssigung der Kuppe ein, so haben wir die modifizierte Bläschenreaktion als Endstufe. Nach *v. Pirquet* (49) ist die erste Stufe die „hyperergische Frühreaktion". Die weiteren Stufen bezeichnet er als beschleunigte Area-Reaktion.

Die Allgemeinreaktion des Wiederimpflings beschränkt sich fast ganz auf die Lymphknotenschwellung und das Jucken der Impfstelle. Fieber wird fast nicht gemerkt.

Erfolgsbeurteilung (Impfnachschau)

Das Ziel einer Schutzimpfung ist der spezifische Immunisierungserfolg. Die hierzu notwendige Impfreaktion wird dem Impfling durch eine Impfbescheinigung attestiert. Hierzu die *Richtlinien* für die Abhaltung von Impf- und Nachschauterminen Anlage 4 des Runderlasses des RMdI vom 19. 4. 1940).

Der Arzt hat bei jedem Impfling frühestens am 6., spätestens am 8. Tage nach der Impfung den Impferfolg festzustellen und einen *Impfschein* auszustellen. Die *Erstimpfung* hat als erfolgreich zu gelten, wenn mindestens eine Pustel zur regelrechten Entwicklung gekommen ist. Bei der *Wiederimpfung* ist zwischen Knötchen-, Blasen-, beschleunigter Pustelreaktion und Erstimpfreaktion, die sämtlich als erfolgreich zu gelten haben, zu unterscheiden; gewertet wird statistisch die Impfstelle mit der stärksten Reaktion. Eine Früh- oder Knötchenreaktion liegt vor, wenn an der Impfstelle ein kleines Knötchen tastbar ist oder die am Nachschautag bereits verheilte Impfwunde einen schmalen, pigmentierten, etwas erhabenen Saum aufweist.

Bei der Bläschenreaktion sitzt ein runder Schorf von 2—3 mm Durchmesser auf der Impfwunde, die von einem geringen roten Hof umgeben sein kann. Bei der Pustelreaktion mit beschleunigtem Verlauf ist eine Woche nach der Impfung eine Pustel mit noch flüssigem Inhalt vorhanden, das Zentrum zeigt aber mitunter bereits beginnende Schorfbildung und der an sich mit scharfem Rand abgegrenzte Entzündungshof oft schon Aufhellungszonen. Eine Allgemeinreaktion kann vorhanden sein. Im Gegensatz hierzu ist bei der Pustelreaktion in der Form des Verlaufs der Erstimpfung immer eine Allgemeinreaktion vorhanden. Es besteht hier eine regelrechte Vakzinepustel mit noch klarem, flüssigem Inhalt. Der Entzündungshof fehlt noch oder ist erst in Gestalt einer unregelmäßig begrenzten Rötung entwickelt. Sichere Zufallsinfektionen mit Pocken oder Kuhpocken (vereinzelte Pusteln, generalisierte Vakzine oder Ekzema vaccinatum bei Nichtgeimpften) sind der Pockenschutzimpfung gleichzustellen.

Die *Prüfung des Impferfolges bei Wiederimpflingen* am 6.—8. Tag p. v. ist natürlich unzuverlässig. Bei einer ganzen Reihe noch hoch Immuner ist die Macula längst geschwunden. Es ist deshalb für den internationalen Impfschein auch nur der Vermerk „Revakzination" ohne Nachschau vorgesehen; das setzt natürlich voraus, daß dem Impfarzt die Erstimpfung irgendwie nachweisbar war. Manche Einwanderungsbehörden verlangen auch bei der Wiederimpfung eine Nachschau und diese dann richtigerweise 48 Stunden nach der Wiederimpfung.

Wie bei jeder Krankheit, so ist auch bei der künstlich herbeigeführten Vakzineinfektion besonderer Wert auf die *Pflege des Impflings*, vor allem des Erstimpflings zu legen. Hierauf weist *Kaiser* (36) in seinem vorzüglichen, mehr mit Bezug auf den Impfling als auf die Pockenimpfung an sich geschriebenen Leitfaden hin. Es ist die Tendenz mancher Impfärzte, die ja durch unsere gesetzliche Impfregelung Erfüllungsgehilfen eines Impfgesetzes werden, den leichten Verlauf der Impfreaktion herauszustellen. So fehlen häufig Hinweise auf die erhebliche Belastung des Impflings, wohl auch mit Rücksicht auf impfgegnerische Einwirkung. Nachdem wir gesehen haben, daß die Vakzination eine Allgemeinerkrankung darstellt, hängt deren Ablauf sicher weitgehend von der zweckmäßigen Pflege des Erstimpflings ab. Diese sollte den allgemeinen Regeln der Säuglings- und Kleinkinderpflege entsprechen, in höherem Alter mehr der Pflege von Infektionskranken: Schonung, Reinlichkeit, frische Luft, keine außergewöhnlichen Anstrengungen durch muskuläre und klimatische Belastung oder unzweckmäßige Kleidung.

der Impfreaktion ab. Eine *rhythmisch auftretende toxische Granulierung* der Neutrophilen *mit größter Intensität am 5., 8., 11. und 14. Tag p. v.* soll auf Zusammenhänge der Zellschädigung mit der Virusvermehrung hindeuten. Die *Lymphozyten* sind um den 11.—14. Tag p. v. am häufigsten. Die Zahl der Eosinophilen ist am 7. Tag p. v. am geringsten und am 12. Tag am größten. Die *Monozyten* vermindern sich im Laufe der Impfreaktion.

Neben diesen deutlich meßbaren Veränderungen im Laufe der Vakzination treten noch *regelmäßig* weitere Zeichen der Allgemeinstörung auf. Die Kinder sind verdrießlich und eßunlustig. Übelkeit, Erbrechen, Kopfweh, Durst und ausnahmsweise Konvulsionen kennen wir. Hiermit sind schon Symptome aufgeführt, die auch für eine *Beteiligung des ZNS* sprechen (46). Die EEG zeigt einerseits häufiger pathol. Befunde als der klinische Befund vermuten läßt. Andererseits ist eine EEG-Veränderung selbst bei Fieberkrämpfen im Verlauf der Vakzination nicht vorhanden. Die erstaunliche Häufigkeit von Virusnachweisen der Coxsackie-Echo-Gruppe im Liquor auch bei leichteren klinischen Störungen läßt die positiven Vakzinevirusbefunde im Liquor, die bisher freilich nur bei ausgeprägten enzephalitischen Komplikationen erhoben wurden (25, 52), in hellerem Lichte erscheinen.

Alter und *Konstitution* beeinflussen Impfung und Wiederimpfung. Je jünger ein Kind ist, um so besser wird die Impfung vertragen. Als *der günstigste Zeitpunkt* hat sich auch aus praktischen Gründen das 2. und 3. Lebenshalbjahr herausgestellt (*Kleinschmidt* 38).

Die Konstitution der Kinder soll einen Einfluß auf das mehr oder weniger starke Angehen der Erstimpfung ausüben. Jedenfalls soll die sogenannte kachektische Reaktion nach v. *Pirquet* (49) nur bei schwächlichen Kindern auftreten, vollblütige Kinder dagegen durch kräftigen Ablauf aller Impferscheinungen vorbelastet sein (*Kaiser* 36).

Zusammenfassend läßt sich die ganz gewöhnliche („normale") Impfreaktion des Erstimpflings als Ausdruck einer *Allgemeininfektion mit Vakzinevirus* deuten (31).

Impfreaktion bei Wiederimpfung

Das Bild der Impfreaktion beim Wiederimpfling ist nur durch die von der ersten Impfung noch verbliebenen Abwehrkräfte beeinflußt. Das zeitliche Intervall zwischen den beiden Impfungen wie die individuell verschiedene Immunisierung bedingen ein völlig wechselndes Bild, doch schälen sich einige Hauptformen heraus: die bereits nach Stunden auftretende *Macula*, die nach Kaiser als eigentliche *Frühreaktion* bezeichnet werden sollte, weil sie nach 7 Tagen bei der Nachschau nicht mehr zu sehen ist. Sie ist Ausdruck der Allergie, soll nach neuen Untersuchungen aber auch mit abgetötetem Vakzine auslösbar sein. Wächst das Virus an, so entwickelt sich eine tastbare *Papel*, die völlig verschwinden kann oder zu einem *Knötchen* anwächst, das von einem roten infiltrierten *Hof* umgeben sein kann. Tritt noch eine Verflüssigung der Kuppe ein, so haben wir die modifizierte Bläschenreaktion als Endstufe. Nach *v. Pirquet* (49) ist die erste Stufe die „*hyperergische* Frühreaktion". Die weiteren Stufen bezeichnet er als „beschleunigte Area-Reaktion".

Die Allgemeinreaktion des Wiederimpflings beschränkt sich fast ganz auf die Lymphknotenschwellung und das Jucken der Impfstelle. Fieber wird fast nicht gemerkt.

Area bullosa nennt man eine blasenförmige Abhebung der obersten Hautschicht der Impfstelle. Diese Erscheinungsformen sind nur besondere Ausprägungen normaler Vorgänge, die völlig *gutartig* sind und spurlos überwunden werden. Streupuder ist geeignet, nicht nur die Austrocknung zu fördern, sondern auch den Prozeß vor den Augen ängstlicher Eltern zu verbergen. Das *Keloid* ist eine konstitutionell bedingte Hypertrophie der Impfnarbe, die kosmetisch stört. Vor einem chirurgischen Eingriff muß wegen der zu erwartenden Rezidive gewarnt werden. Hingegen wird die Anwendung von Hydrocortison-Infiltrationen des Narbengebietes in 8—10 Tagen Abstand je 10 bis 25 mg sehr gelobt (55).

Impf-Exantheme können bereits sehr früh, am zweiten Tag, aber auch erst in der zweiten Woche auftreten. Neben flüchtigen *Erythemen* kommen durch die Generalisation des Vakzinevirus veranlaßt urtikarielle, morbilliforme, rubeoläre und skarlatiniforme *Exantheme* vor. Diese Ausschläge bieten nur das Aussehen, aber nicht etwa die anderen Eigentümlichkeiten der namengebenden Krankheiten. Sehr selten tritt eine Purpura auf (Abb. 4).



Abb. 4. Lokale Normalreaktion mit Spätexanthem

Die generalisierte Vakzine ist bereits seit der Zeit der Variolation bekannt. Die Ursache ihres sehr seltenen Auftretens ist unbekannt. Sie kann Mitte der zweiten Woche nach der Impfung auftreten, nicht selten in Schüben, wobei die Effloreszenzen sich wie die bei der Revakzination verhalten, sich also überstürzt und meist ohne Hinterlassung von Narben entwickeln. Die Vaccinia generalisata ist eine hämatogene Aussaat der Impfpocken in die intakte Haut (oft auch Schleimhaut). Dabei variiert die Anzahl der Effloreszenzen sehr erheblich von einigen wenigen bis zu sehr zahlreichen. Der Verlauf ist meist günstig und ohne Narbenfolgen.

Reaktionen auf der pathologisch veränderten Haut. Die *sekundären Vakzineeffloreszenzen* sind künstliche Verschleppungen von infektiösem Bläscheninhalt durch Fingernägel, Wäsche, Handtücher, Bäder usw. auf die verletzte Haut des Impflings. Sie verhalten sich wie Pusteln bei Sukzessivimpfungen und sind um so geringfügiger entwickelt, je später die Aussaat erfolgt. Streng zu unterscheiden sind hiervon die mit *Vaccina inoculata* oder *translata* bezeichneten, durch Übertragung von Pustelinhalt von einem Impfling auf eine ungeimpfte oder nicht mehr immune Person (Geschwister) entstandenen Impfpusteln.

Bevorzugter Sitz beider Formen sind Auge, Lippen, Nase, Ohr, Geschlechtsteile und Anus als Stellen, an denen häufiger Epitheldefekte bestehen.

Zum *Schutze der Impfstelle* genugt der Hinweis daß die naturliche Abtrocknung und das Trockenhalten des Impffeldes den besten Verlauf versprechen Ein reiner Leinenarmel oder leichter Mullschutz des Armes sind genug bei nassender Impfreaktion kann ein trockener Verband mit Wundpuder empfehlenswert sein keine feuchten Verbande!

Fur das *Nichtangehen von Erstimpfungen* kann eine Reihe von Grunden angegeben werden ohne daß dieses praktische Problem allgemein und im Einzelfall eine befriedigende Erklarung findet

a) *Impftechnik* ungenugend wobei der Impfstoff entweder gar nicht eindringt oder abgewischt wird Durch zu heftige Schnittfuhrung kann der Impfstoff durch *Blutung und Gewebslymphe ausgespult oder verdunnt und damit wirkungslos* werden

b) Der *Impfstoff* ist avirulent durch unzweckmaßigen Transport zu langdauernde oder warme Lagerung

c) Dem *Impfling* geht die Fahigkeit ab Antikorper zu bilden sei es aus Altersgrunden sei es als angeborener Mangel (vgl die *Personen* die in fruheren Zeiten ohne ersichtlichen Grund pockenfest waren)

Daneben gibt es noch sehr selten ein mehr oder weniger stark verspatetes Angehen der Impfreaktion die schlafenden Keime v *Pirquet* (49) Das eingeimpfte Virus verharrt wohl lokal bis ihm Gelegenheit zur Vermehrung und Ausbreitung gegeben wird Das kann durch eine Nachimpfung mit Angehen auch der vorher gesetzten Impfen geschehen Provokation durch Bad oder Hohenbesonnung ist beschrieben Großere Kalte wie auch die Inkubation einer zweiten exanthematischen Krankheit vermogen ebenfalls den normalen Ablauf zu verzogern (*Kaiser* 36)

Hierher werden auch *Rezidive* der normalen erfolgreichen Impfpocken gerechnet werden mussen die noch nach Monaten auftreten konnen wahrend das Auftreten von *Nebenpocken* noch zur normalen Impfreaktion zu rechnen ist und besonders nach der Verwendung kraftiger Lymphen beobachtet wird Es kann sich um eine Eigentumlichkeit handeln die weniger auf einen hohen Titer und mehr auf eine besondere Virulenz des Impfstoffs schließen laßt Jedenfalls sehen diese Nebenpocken im Floritionsstadium gefahrlicher aus als sie nachher als Narben werden Es sind spate Aussaaten des Erregers auf dem Lymphwege mit sehr oberflachlichem Sitz die hochstens Pigmentierungen hinterlassen

Impfkomplikationen

Besondere Reaktionen bei intakter Haut Vaccina serpiginosa eine Weiterentwicklung der Nebenpocken durch Zusammenfließen dieser und anderer auch noch in weiterer Umgebung des Impffeldes auftretender akzessorischer Vakzineblaschen Da diese stets oberflachlich bleiben ist eine Narbenentstellung nicht zu befurchten eine zweckmaßige namlich trockene Behandlung vorausgesetzt

Sogenannte *Impfnekrosen* konnen bei einzelnen Impfstoffen auftreten Im Tierversuch (s dort) konnten *Herzberg* und *Herrlich* zeigen daß das Abfallen der Krusten bei Impfstoffen vorkommt die auch auf dem Huhnerei verstarkte Generalisierungstendenz zeigen

Als *Area migrans* (16) wird ein erysipelahnliches aber schmerzloses und fieberfreies Weiterwandern der Area in zentrifugaler Richtung bezeichnet

lig vermeidbar so ist dies für die folgende schwerste Komplikation der Pockenschutz impfung leider nicht uneingeschränkt zu behaupten

Impfenzephalitis

Die *Encephalomyelitis postvaccinalis* ist in ihrer Pathogenese auch heute noch unklar In neuester Zeit neigt man wieder der Ansicht zu daß eine *direkte Virus einwirkung* des Pockenvirus statt hat Hierfür sprechen die in solchen Fällen positiven Vakzine Virusnachweise aus Blut Gehirn und Liquor (23 52) Die zahl reichen negativen Untersuchungen müssen nicht unbedingt dagegen sprechen da der Nachweis größerer Virusmengen wohl leicht aber die Aufdeckung vorübergehen der geringer Virusmengen die zudem unter Antikörpereinwirkung stehen schwer sein kann

Hat es doch sehr lange gedauert ehe durch die Beobachtung der regelmäßigen lymphatischen Reaktion in Milz und Lymphknoten den *Calmette Guerinschen* Versuch (24 Stunden nach intravenöser Infektion des Kaninchens treten Vakzine pusteln in verletzten Hautpartien auf) der indirekte Nachweis der *Pockenviramie* gelang Erst die Technik der Hodenpassagen am Kaninchen und die Impfung auf Hühnerembryonen brachte den direkten Nachweis Die Tatsache der Virämie wird nicht von allen als eine Stütze der Pockenvirusätiologie angesehen denn der Virus befund im Hirn sei nur eine Teilerscheinung der normalen allgemeinen Virämie *(Gins) Herzberg Kremmer* u *Herzberg* (25) fanden aber bei Impfkomplikationen ein außergewöhnliches Persistieren des Pockenvirus in Blut und Liquor weit über die normale virämische Phase hinaus *Siegert* (52) stellte fest daß der Befund von Virus im Gehirn als eine Abweichung von der Norm aufgefaßt werden muß solange entsprechende Befunde bei normalem Impfverlauf fehlen *Gins* vertritt die Meinung daß ein latentes Virus durch die Pockenimpfung aktiviert werden kann Das würde besser zu den durchaus unterschiedlichen Anhäufungen des Auftretens in Raum und Zeit passen Einzelne Distrikte in Holland Österreich der Schweiz Schweden England Norwegen und Deutschland sind seit 1921 Hauptvorkommen dieser Komplikation Andere Länder kennen sie dagegen überhaupt nicht

Eine *Abhängigkeit* der Enzephalitis p v *vom Impfstoff* ist nie gefunden worden Der bisher fehlende Nachweis des Zusammenhanges schließt jedoch eine Abhängigkeit noch nicht aus *Kaiser* (34 35) *Winkle* u *Salchow* (57) wiesen neuerdings nach daß die Enzephalitis auch in früheren Zeiten anscheinend wenn die Virulenz der Vakzine stärker wurde beobachtet worden ist Vor allem sind aus der Zeit der Variolation entsprechende Berichte bekannt Solange keine besonderen Qualitätsbeurteilungen der Impfstoffe möglich sind dürfte auch keine größere Klarheit bezüglich der Bedeutung des Impfstoffes gewonnen werden

Eine Reihe von Forschern *Glanzmann van Bongaert Morro Keller* und *Fanconi* (31) sehen die Enzephalitis p v als Äußerung parallergischer" *Pette* (47 48) allergischer Reaktionsweise des ZNS an Dadurch wird das Problem der Enzephalitis

Die häufigste und gefährlichste Hautkomplikation ist das *Ekzema vaccinatum* die Vakzineinfektion vorhandener oder auch ruhender oder abgeheilter Ekzeme Die Aussaat erfolgt hierbei hämatogen



Abb 5 Sekundäre Vakzineeffloreszenzen Nicht hämatogene Spätaussaat ohne Narbenfolge

Häufiger als beim Impfling selbst entsteht dieses Ekzema vaccinatum als *Ekzema translatum* durch Kontakt Die ekzematöse Haut bietet dem Vakzinevirus ideale Vermehrungsmöglichkeiten entsprechend sind die Allgemeinreaktionen schwer und Aussaaten auf unversehrte Haut stellen häufig *Intra oder subkutane Impfung schützen nicht vor einer Generalisierung* weder beim Ekzemkranken noch überhaupt Auch andere Hautveränderungen können zur Vakzineansiedlung Anlaß bieten wie Verbrennungen Impetigo Psoriasis Pemphigus Prurigo Trichophytien und dgl

Erwähnt werden müssen schließlich noch die *pyogenen Infektionen* des Impffeldes mit Erysipel oder kraterförmigen Geschwüren Diese können als primäre Infekte durch die Lymphe selbst unsaubere Instrumente unzweckmäßige Manipulation an der Impfstelle (Abwischen oder Verbinden) oder als Sekundärinfektionen auftreten Vor allem unzweckmäßige Verbände sind eine Hauptursache Die früher so gefürchteten Erysipele sind nur noch selten und haben infolge der modernen Therapie ihren Schrecken verloren Sie beginnen mit Schüttelfrost schweren Allgemeinsymptomen und schmerzhafter Hautinfiltration während die Area von deren Aussehen ein Spaterysipel sich nicht unterscheiden muß auf der Höhe ihrer Entwicklung kein Fieber mehr hat und auch auf Druck kaum schmerzhaft ist

Die Vakzine kann mit anderen Krankheiten zusammentreffen wie Morbilli Skarlatina Varizellen und dgl ohne daß beide Krankheiten sich wesentlich beeinflussen es sei denn daß die Vakzine — wie bereits erwähnt — vorübergehend in die Latenz gezwungen wird (36) Schwierigkeiten diagnostischer Art entstehen bei Varizellen da sie als Generalisierung erscheinen können

Oft löst erst die Epidemiologie der Umgebung das Problem Sind die bisher abgehandelten Impfkomplikationen weitgehend wenn auch nicht vol



Abb 6 Vaccinia generalisata bei Ekzemkind

genden Zahlen reichen nicht aus sicher festzustellen daß uber 18 Jahre alte Erstimpf linge wieder weniger gefahrdet sind (*Seelmann* Tagung der Impfanstaltsvorsteher Wien 1957)

Es gibt sogar einzelne Beobachtungen von Enzephalitis p v bei *Wiederimpf lingen* deren praktische Bedeutung aber wegen allzu großer Seltenheit nicht ins Gewicht fallt

Der *klinische Verlauf* der Enzephalitis p v ist so bunt wie bei allen Enzephalitis formen Die Krankheit setzt gewohnlich aus vollem Wohlbefinden in der 2 Woche post vaccinationem ein Die normierte *Inkubationszeit* ist 10—12 Tage p vacc sie kann jedoch zwischen einigen Stunden und 35 Tagen schwanken (33)

Kopfschmerzen Fieber Unruhe Krampfe Apathie Somnolenz Bewußtlosigkeit Beruhrungsempfindlichkeit zeitweilig grelles Aufschreien Erbrechen Nackensteifigkeit Spontanabgang von Stuhl und Urin u dgl sind erste Zeichen Die *Dauer* der Erkran kung betragt 1—3 Wochen Der Tod kann nach 3—5 Tagen eintreten aber auch be reits am 1 Tag klinischer Symptome In so akut verlaufenden Fallen zeigen sich histo logisch keine Veranderungen außer einem Ödem des Hirns Die *Prognose* der voll ausgebildeten Impfenzephalitis ist ungunstig und durch 30—50% Letalitat belastet Beim Wiedergesundeten soll nach einzelnen Autoren Spätschaden nicht eintreten Genauere Nachprufungen uber Jahre ergaben jedoch daß wie nach anderen post infektiosen Enzephalitiden Spatschaden zu erwarten sind Bis 70% bleibende Scha den sind beschrieben (22 50 33) Jeder Fall einer Enzephalitis p v gehort sofort in ein Krankenhaus! *Spiess* (pers Mitteilung) hat in einigen Fallen einen gunstigen Ver lauf der Impfenzephalitis nach Prednisolongaben gesehen mochte jedoch mit einem Erfolgsurteil bis zur Bestatigung durch eine großere Anzahl zuruckhaltend sein

Differentialdiagnostisch sind bei *Fieberkrampfen* meistens keine Pyramidenbahn symptome jedenfalls keine EEG Veranderungen zu finden (50) Immer sind mit Hilfe bakteriologischer und serologischer Untersuchungsverfahren andersartige Me ningoenzephalitiden (Mumps Influenza usw) auszuschließen Dasselbe gilt fur die tuberkulose Enzephalomyelitis (Tuberkulindiagnostik!)

Der Impfarzt hat jede Storung des Impfverlaufs sofort festzustellen und dem Ge sundheitsamt anzuzeigen

Fur *virologische und serologische Untersuchungen* sind 5 ccm Vollblut und 2 ccm Liquor zu entnehmen Bei Todesfallen ist eine Sektion und die histologische Aufarbei tung bei den von den Landern bestimmten Neuropathologen zu veranlassen (s *Klein schmidt* Richtlinien an Ärzte fur die Erkennung und Beurteilung der postvakzinalen Enzephalitis)

Indikation

Die Durchfuhrung der Pockenschutzimpfung ist gesetzlich geregelt und zwar fur die Erstimpfung innerhalb der ersten 2 Lebensjahre die Wiederimpfung im 12 Lebens jahr Außerdem haben zahlreiche Lander Einreisebestimmungen die den Besitz eines

mehr im Rahmen des größeren Problems der *post- und parainfektiösen Enzephalitiden* oder der *Neuroallergie Pettes* gesehen und kommt damit aus der spezifischen ätiotropen mehr zu der pathophysiologischen Betrachtungsweise, die häufig bei Infektionskrankheiten vernachlässigt wird. Schließlich ist das Problem bei Poliomyelitis ähnlich gelagert. Warum erkrankt von 1000 Infizierten, bei denen die Polioinfekte mehr oder weniger stumm in Schleimhaut und im lymphatischen System des Magen-Darm-Kanals ablaufen, nur ein einziger mit Beteiligung des ZNS? Die Häufung der Enzephalitis p. v. in einzelnen Landesteilen und dort wieder besonders in kleinen Gemeinden, wie sie überall in der Welt (Österreich, Holland, England, Deutschland) beobachtet wird, muß nicht unbedingt hiergegen sprechen. Es steht zu hoffen, daß die vielfältigen Bemühungen um neue Erfahrungen aus Beobachtung und Forschung über die Viren der Polio-, Coxsackie- und Echo-Gruppe, die alle zu enzephalitischen Krankheitsbildern führen können, auch die Enzephalitis p. v. einer Klärung näherbringt.

Zur *Neurodisposition* liegen zahlreiche Einzelmitteilungen vor, die sie zu beweisen scheinen. In ausgedehnten neuen Familienerhebungen, die für das Bundesgesundheitsamt von *Herrlich* und Mitarbeitern (22) und von *Müller* (43) ausgeführt wurden, konnte ein *allgemeiner* Zusammenhang von Enzephalitis p. v. mit einer familiären Neurodisposition nicht festgestellt werden, obgleich sie im Einzelfalle von Bedeutung sein kann. Es wird aber der Hinweis *Pettes* auf die Bedeutung vorangegangener Krankheiten, insbesondere katarrhalischer Infekte und körperlicher Überlastungen bestätigt.

Die *Altersdisposition* und *Häufigkeit* spielen sicherlich eine Rolle. Übereinstimmend wird von *Fenner* (Düsseldorf 1948), *Herrlich* (Bayern 1945—53), *Müller* (Basel 1944), (Holland 1930—43), *Terbourgh* (Holland 1934—35), *Berger* u. *Puntigam* (Österreich 1948—53) ein steiles Ansteigen der Enzephalitishäufigkeit bei Erstimpflingen jenseits des 3. und 4. Lebensjahres berichtet. Die Übereinstimmung der Unterschiede zwingt zu dem Schluß, daß Erstimpflinge jenseits des 3. Lebensjahres stärker enzephalitisch gefährdet sind als vorher. (*Heite* 19). Dabei steigt die Anfälligkeit bis zum 12. Lebensjahr immer weiter an. Allerdings sind die Beobachtungszahlen klein, da Erstimpflinge in diesen Jahren kaum anfallen. *Herrlich, Ehrengut* u. *Weber* (22) zählen in Bayern bei bis 4jährigen 1 Enzephalitis p. v. auf 10000—8000 Impflinge, aber bei 6- bis 12jährigen 1 Enzephalitis p. v. auf 336 Impflinge. Die österreichischen Zahlenunterschiede sind noch größer. Diese Zahlen dürften nur die Tendenz aufzeigen, ohne im einzelnen für das jeweilige Alter volle Beweiskraft zu haben. Bei älteren Impflingen ist mit einer Enzephalitis p. v. bei mehr als 1 von 1000 zu rechnen. Hier wird also die Grenze der tragbaren ärztlichen Verantwortlichkeit überschritten.

Die vorgenannten Angaben beziehen sich nur auf Erstimpflinge. Da jenseits des 3. Lebensjahres mit einer erhöhten Zahl von Impfkomplikationen zu rechnen ist und auch bei anderen Schutzimpfungen und Krankheiten das Reifungsalter von 10–18 Jahren als relativ gefährdet gilt, *sollte bei fehlender Erstimpfung zum Termin der Wiederimpfung die Erstimpfung keinesfalls nachgeholt werden*. Sie kann auf einen späteren Zeitpunkt jenseits des 18. Lebensjahres verschoben werden, ohne daß damit aber eine Sicherung gegen das Auftreten von Enzephalitis p. v. erreicht wird. Die heute vorlie-

Eine Häufung, auch nur das Vorkommen von übertragbaren Krankheiten wie Diphtherie, Fleckfieber, übertragbarer Genickstarre, Keuchhusten, übertragbarer Kinderlähmung, Masern, Scharlach, Mumps und Windpocken oder Maul- und Klauenseuche läßt die vorübergehende Zurückstellung anempfehlen.

Der Impfarzt ist verpflichtet, sich über das Vorkommen von Krankheiten mit entzündlichen Erscheinungen des ZNS sowie überhaupt von übertragbaren Krankheiten in seinem Impfbezirk vor und während der Impfzeit fortlaufend zu unterrichten!

Der Impfarzt hat die Impfung erst nach Ausscheidung aller wesentlichen erfaßbaren Gefährdungen vorzunehmen. Besonders sorgfältig ist die Impffähigkeit zu prüfen, wenn die Eltern der Impfpflichtigen sich auf eine in der Familie bereits beobachtete Impfschädigung berufen.

Einzelimpfungen

können nach dem Impfgesetz durch die *Privatärzte* jederzeit vorgenommen werden. Sie haben nicht nur für die technische Vorbereitung einschließlich Beschaffung des Impfstoffs zu sorgen, sie müssen die Impf- und Nachschautermine unter genauer Beachtung der amtlichen Richtlinien abhalten und Störungen des Impfverlaufs, jede angebliche oder wirkliche Nachkrankheit und jede Erkrankung infolge Übertragung des Impfstoffs auf ungeimpfte Personen sofort nach Bekanntwerden genau feststellen und dem zuständigen Gesundheitsamt anzeigen.

„Wird vom Privatarzt eine mehr als zweimalige oder im Einzelfalle eine mehr als 2jährige Zurückstellung von Impfpflichtigen beantragt, so ist die Entscheidung des Amtsarztes einzuholen. Die Anordnung, daß die letzte Wiederholung der Impfung durch den Impfarzt wahrzunehmen ist, steht dem Gesundheitsamt zu."

Die staatlichen Richtlinien regeln also auch die Beteiligung des Privatarztes an der gesetzlichen Pockenimpfung. Es empfiehlt sich, hiernach zu verfahren, nicht nur, weil das Gesundheitsamt verpflichtet ist, auf Abstellung von Verstößen gegen das Impfgesetz und von Mängeln in der Durchführung der Impfungen auch bei Privatärzten hinzuwirken, insbesondere soweit sie sich aus den Jahresberichten über die Erst- und Wiederimpfungen ergeben, sondern auch, weil dadurch Impfzwischenfälle tunlichst vermieden werden sollen.

Außer dem Großteil der Encephalitis post vaccinationem sind die meisten Impfzwischenfälle vermeidbar, vor allem vom Hausarzt, der die Reaktionsart des Impflings und seiner Familie und die häuslichen Verhältnisse besser übersieht, als das in Massenterminen der öffentlichen Impfung möglich ist. Darum wird immer mehr eine Auflockerung der Impftermine durch Verteilung der Impfungen auf Mutterberatungsstunden oder Dauerimpfstellen angestrebt (*Kleinschmidt* 38).

Durch die empfohlene frühzeitige Impfung ist es im übrigen auch nur möglich, alle Schutzimpfungen rechtzeitig unterzubringen, die einem Kinde das Durchkommen durch das Leben erleichtern sollen (Seite 314). Bei Bindung an einen einzigen öffentlichen Termin im Jahr verstreicht gerade bei vorübergehend Zurückgestellten das günstigste Impfalter des 2. und 3. Lebenshalbjahres.

internationalen Impfpasses vorschreiben, dann hat die Pockenschutzimpfung nur eine Gültigkeitsdauer von 3 Jahren. Sie muß also in dreijährigen Abständen erneuert werden. Diese Bestimmung sollte auf das Arzt- und Pflegepersonal von Pockenkranken ausgedehnt werden. Bei der letzten französischen Pockenepidemie erkrankten zahlreiche Krankenhausmitglieder, von denen einige starben. Ihr Impfschutz reichte für frische massive Infekte nicht mehr aus (21). Eine Wiederimpfung mußte nach Pockeneinschleppung und -ausbreitung bei über 20jährigen Menschen wieder in Erwägung gezogen werden.

Gegenindikationen

Sie sind bereits im Impfgesetz vom Gesetzgeber bedacht worden, indem eine eingehende Untersuchung der Impfpflichtigen gefordert wird. Außerdem sind in *Richtlinien und Merkblättern* die wichtigsten Gesichtspunkte vorgeschrieben. Sie entsprechen den vorstehenden Ausführungen zu Klinik und Pathologie der Impfung.

Wenn Leben oder Gesundheit des Impflings oder Wiederimpflings oder von Personen seiner Wohngemeinschaft durch die Impfung gefährdet erscheint, darf die Impfung nicht vorgenommen werden, das ist beispielsweise der Fall, wenn die allgemeine Widerstandskraft des Impflings gering ist, wie bei deutlich erkennbarer Rachitis, exsudativer Diathese, starker Entwicklungshemmung, Ernährungsstörungen im ersten Vierteljahr nach überstandenen schweren Infektionskrankheiten, wobei aber auch banale Infekte nicht völlig vernachlässigt werden sollten (17), und bei anderen krankhaften Zuständen, oder wenn der Impfling durch infektiöse Kranke in seiner Umgebung gefährdet erscheint.

Ferner sind Kinder *von der Impfung zurückzustellen*, die an Ekzem, Milchschorf, Intertrigo, Wundrose, Mittelohrentzündung, Augenlidentzündung oder Furunkulose leiden oder im letzten Jahr noch chronisch daran gelitten haben. Oder wenn in der Wohngemeinschaft sich Personen, vor allem noch nicht geimpfte Kinder, mit diesem Leiden befinden.

Die dritte Rückstellungsgruppe bilden Kinder, die an Krankheiten des Zentralnervensystems leiden. Falls das Kind oder seine Geschwister an derartigen Krankheiten gelitten haben, ist die Impffähigkeit besonders sorgfältig zu prüfen.

Die Dauer der Zurückstellungen soll dem vorliegenden Anlaß angepaßt sein, so daß die Erstimpfungen tunlichst noch vor Vollendung des zweiten Lebensjahres im 2. oder 3. Lebenshalbjahr erfolgen können.

Hat ein Erstimpfling das dritte Lebensjahr überschritten, so sollte er *dauernd zurückgestellt* werden[1]. Im Alter gegen 20 liegen anscheinend wieder günstigere Impfbedingungen vor, wie zahlreiche Militärimpfungen und Auswandererimpfungen und auch Kordanimpfungen im Ausland lehren (s. S. 192–193).

Zur *Beurteilung der Impffähigkeit* muß sich der Impfarzt durch geeignete Ermittlungsmaßnahmen (Befragung) orientieren, ob in der Wohngemeinschaft des Impflings befindliche Personen an fieberhaften Krankheiten leiden, ob der Impfling oder andere Personen seiner Wohngemeinschaft, insbesondere ungeimpfte Kinder, an den oben angeführten Krankheiten, vor allem Hautausschlägen aller Art, leiden und ob Krämpfe in der Familie vorkamen.

Eine wichtige Gegenindikation gegen die Vornahme von Impfungen kann auch die allgemeine *Seuchenlage* am Ort des Impflings bilden.

[1] Siehe hierzu „Staat und Impfung“, S. 326.

erste Impfgesetz eines größeren Landes in der Welt, das den geglückten Versuch macht durch die allgemeine Impfung und die allgemeine Wiederimpfung die Revakzination ein ganzes Volk gegen Pocken völlig unempfindlich zu machen Es ist zugleich *das erste deutsche Seuchengesetz* überhaupt, nachdem einzelne Länder — auf dem Impfgebiet z B Bayern — mit Teillösungen vorangegangen waren. Dieses Reichsimpfgesetz hat seinen Zweck die Pocken als Seuche für das deutsche Reichsgebiet zu erledigen voll erreicht Es ist darüber hinaus so vorzüglich gemacht daß es heute noch volle Gültigkeit hat und seitdem nur in seinen Durchführungsvorschriften neuen Erkenntnissen hat angepaßt werden müssen

Die Wirksamkeit der Schutzimpfung hängt im wesentlichen von ihrer lückenlosen Durchführung ab die in einigen Ländern des Westens nicht mehr im alten Ausmaß gegeben ist seitdem die Einführung der *Gewissensklausel* zahlreiche Impfverweigerer gebracht hat. Die Folge ist daß Pockengefahren für Deutschland nur von den westlichen Grenzen her drohen und vom Luftverkehr Die östlichen Staaten führen die Schutzimpfungen lückenlos und mit mehr als einer Wiederholungsimpfung durch und sind deshalb pockenfrei geworden (Abb 7 und 8)

Typisch war die letzte Epidemie in Vannes Dp Morbihan in Frankreich über die *Herrlich* (1956) berichtete Eingeschleppt auf dem Flugweg durch einen gesunden hochimmunisierten Soldaten erkrankte zunächst sein Sohn an generalisierten pemphigoiden Eruptionen Von diesem ging dann eine „Varizellenepidemie" im Krankenhaus aus Als die Pockendiagnose endlich gestellt wurde waren bereits 67 Personen erkrankt von denen 14 starben

Vier allgemeine Lehren ergeben sich für die gegenwärtige Lage in unseren pockenfreien Gebieten

1 Die Hauptbedrohung kommt auf dem Luftwege zu uns da die Reisezeiten wesentlich kürzer als die Pockeninkubationszeiten sind. Die Gefahrengebiete der Welt sind aus der Abb 1 zu ersehen Deshalb internationale Überwachung des Luftverkehrs mit strengen Impfvorschriften[1]

2 Das Bild der Pockenkrankheit muß dem Arzt bekannt sein sonst verzögert sich die Diagnose

3 Der Impfschutz ist bei freiwilliger Impfung nicht ausreichend wie die Ereignisse in England Holland und Frankreich lehren

4 Bei besonderer Exposition sind häufigere Auffrischungsimpfungen erforderlich (3jährige Gültigkeit der internationalen Impfbescheinigung)

Seit 1950 sind in Deutschland mit einer Ausnahme im Jahre 1957 keine Pockenerkrankungen mehr gemeldet worden Selbst in den vorhergehenden 5 Jahren handelte es sich bei 31 Meldungen um Einzelfälle der Nachkriegszeit Der Schutz der Bevölkerung Deutschlands ist offenbar unter den gegenwärtigen Infektionsbedingungen noch ausreichend im Gegensatz zu unseren westlichen Nachbarländern (Holland England Frankreich) die immer wieder von kleinen Ausbrüchen von Variola vera bedroht sind und dann ausgedehnte Schutzmaßnahmen vor allem Massenimpfungen durchführen müssen Damit gelingt es zwar die Epidemie auf meist zweistellige Erkrankungszahlen zu begrenzen aber sie zeigen daß die *obligatorische Pockenschutzimpfung*

Vakzination und andere Impfungen

Nach der Pockenschutzerstimpfung sollten 3 Monate vergehen ehe andere Imp fungen erfolgen Vor der Pockenschutzimpfung sollten folgende Abstände zu anderen Impfungen eingehalten werden BCG 3 Monate Gelbfieber 4 Wochen Diphtherie Keuchhusten Scharlach und Tetanus 6 Wochen nach der letzten Injektion Die gleich zeitige Ausfuhrung der Pockenschutzimpfung und anderer Impfungen ist nicht zu empfehlen

Bei Impfung vor Auslandsreisen und Auswanderungen lassen sich diese Regeln nicht einhalten Kurzere Impfpausen konnen unbedenklich bei Wiederimpflingen ge wahlt werden Über 50jahrige haben wenn sie nicht in den letzten Jahren geimpft waren bei der Pockenimpfung wieder als Erstimpflinge zu gelten da dann die Mög lichkeit der Erstimpflingsreaktion zu groß ist Übrigens muß der Erstimpfling min destens 8 Tage vor Ankunft im Ausland geimpft sein bei Wiederimpflingen gilt als letztmoglicher Impftermin der Tag vor der Ankunft Die Gultigkeitsdauer der Pocken impfung betragt nach internationalem Impfpaß 3 Jahre

Ergebnisse

Bei der Auffassung daß eine einmalige Vakzination vor der Pockenkrankheit ein Leben lang schutzt und bei der Sorglosigkeit der dauernden Überimpfung von Mensch zu Mensch ohne Kenntnis der biologischen Eigenarten und des weiteren bei der zwar freiwilligen und deshalb doch nicht ganz luckenlosen Durchimpfung der Bevolkerung war es kein Wunder daß in den Zwanziger und Dreißigerjahren des vorigen Jahr hunderts bereits wieder Pockenepidemien auftraten Bayern das in Deutschland den ersten gesetzlichen Impfschutz besaß hatte auf 100 000 Einwohner zwischen 1 6 und 12 Pockentote wahrend Preußen ohne Gesetz bis zu 62 Pockentote aufweis Bel gien gar 116 Mit der Zunahme der Pockenerkrankungen war gegen fruher aber eine bemerkenswerte Verschiebung in den Altersklassen erfolgt Waren fruher die Pocken eine Kinderkrankheit gewesen so waren bei den schweren Epidemien von 1870/71 die meisten Betroffenen Erwachsene und altere Menschen Berlin hatte beispielsweise 1871 auf 100 000 Einwohner 623 erwachsene Pockentote Munchen nur 89 Das ge impfte deutsche Heer hatte 1870/71 nur 300 Todesfalle an Pocken wahrend die fran zosische Armee einige Tausend Todesfalle hatte Die Beispiele Bayern—Preußen Deutsche Armee—Franzosische Armee haben gezeigt wie wichtig fur die Durch fuhrung der Vakzination eine gesetzliche Regelung und die Erhaltung dieses Impf schutzes durch eine Zweitvakzination ist

Die große Epidemiewelle der Jahre 1870—72 in Europa hat das Deutsche Reich zum *Erlaß des Reichsimpfgesetzes im Jahre 1874* (s Anhang) veranlaßt Es ist das

noch erforderlich ist Man bedenke bei ihrer Beurteilung daß aus allen Ländern der Welt jährlich etwa 176 000 Pockenerkrankungen gemeldet werden und daß eine Infektionsgefahr durch Einreisende und für Auslandsreisende ständig besteht

Impfwille und Impfschutz der Bevölkerung

Wie stark ist heutzutage der Impfschutz das heißt wieviel Prozent der Bevölkerung sind hierzulande geimpft? Von 1 296 215 der pflichtgemäß zu impfenden Kindern im Jahre 1932 wurden 330 343 (25 4%) aus irgendwelchen Gründen (210 054 = 16 2% ärztlich) zurückgestellt! 65 835 = 6 82% sind ohne Erfolg geimpft worden so daß insgesamt 30 57% (= 396 190 Personen) der Impfpflichtigen ohne Impfschutz blieben Von den Wiederimpflingen wurden 78 6% geschützt In Nordrhein Westfalen sind 1954 51 32% und 1955 nur 49 34% Erstimpflinge pflichtgemäß geimpft worden und von den Wiederimpflingen 1954 63 12% und 1955 61 69% Durchschnittlich konnten also in beiden Jahren 55 68% der Erst und Wiederimpflinge erfolgreich geimpft werden Es ergibt sich somit eine zunehmende *Verschlechterung der Durchimpfung der Bevölkerung seit 25 Jahren* Das liegt vor allem am Ansteigen der Zahl der Impfverweigerer (für die Erstimpfung 70% und für die Wiederimpfung 87% in den kreisfreien Städten des Regierungsbezirks Köln! (nach *Trub* und *Sauer*)

Aus diesen Zahlen läßt sich ablesen daß der allgemeine Impfschutz nicht mehr so dicht sein kann daß eine Pockeneinschleppung aus Mangel an Empfänglichen von selbst erlöschen würde Zu dieser Lücke im Pockenschutz der Bevölkerung auf Grund unzureichender Erfüllung der Impfpflicht treten noch die Ausfälle durch Abnahme der Pockenimmunität der alten Menschen Da der Prozentsatz älterer Menschen zunimmt stellt sich auch von dieser Seite eine Verschlechterung der epidemiologischen Situation heraus

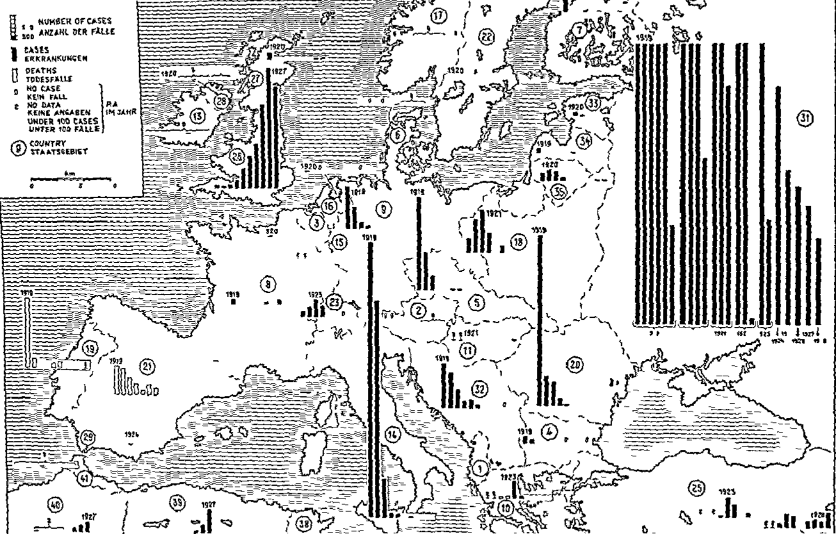
Die Messung der Immunität erfolgt am besten durch die Wiederimpfung Hierbei konnte *Gins* (12) zeigen daß Wiederimpflinge zwischen 30 und 35 Lebensjahr in 30% Pustelreaktionen hatten, daß aber in späterem Alter die Pustelreaktionen auf 60—65% der Wiederimpflinge anstiegen Dementsprechend waren bei den schweren Erkrankungen und Todesfällen der Pockenausbrüche von 1917 in Deutschland noch nicht 10% unter 40 aber 90% über 40 Jahre alt

Die Pockenimmunität in Deutschland ist also durchaus nicht vollkommen und es bleibt abzuwarten daß mit der seit Jahren immer stärkeren Einbeziehung in den Weltverkehr der erste Pockenausbruch erfolgt und vielleicht die Impffreudigkeit wieder hebt Von 3 Personen in der Umgebung eines Pockenkranken dürfte jedenfalls heute mindestens eine ohne Schutz gegen Pocken sein!

Durch Aufhebung der Impfpflicht wurden sich die Immunitätsverhältnisse weiter

---

Abb 7 Vorkommen von Pocken (Variola vera) in Europa und Randgebieten von 1919 bis 19 8 (mit bes Genehmigung der Akademie der Wissenschaften aus dem Weltseuchenatlas Bd II Falk Verlag Hbg 1956)


NUMBER OF CASES
ANZAHL DER FÄLLE
CASES
ERKRANKUNGEN
DEATHS
TODESFÄLLE
NO CASE
KEIN FALL
NO DATA
KEINE ANGABEN
UNDER 100 CASES
UNTER 100 FÄLLE
P.A.
IM JAHR
COUNTRY
STAATSGEBIET
km

verschlechtern Noch leben wir aber in einer Zeit ständiger Pockenbedrohung So muß man heute den Impfschutz unbedingt erhalten und dafür sorgen daß er in Übersee ländern verstärkt wird um die Pockenherde zu bekämpfen Die gesetzliche Impfpflicht ist so lückenlos wie möglich durchzuführen und der zunehmenden Impfverweigerung durch Aufklärung zu begegnen Damit hat der Impfarzt um so freiere Hand von Rück stellungen großzügig Gebrauch zu machen um Impfkomplikationen vorzubeugen

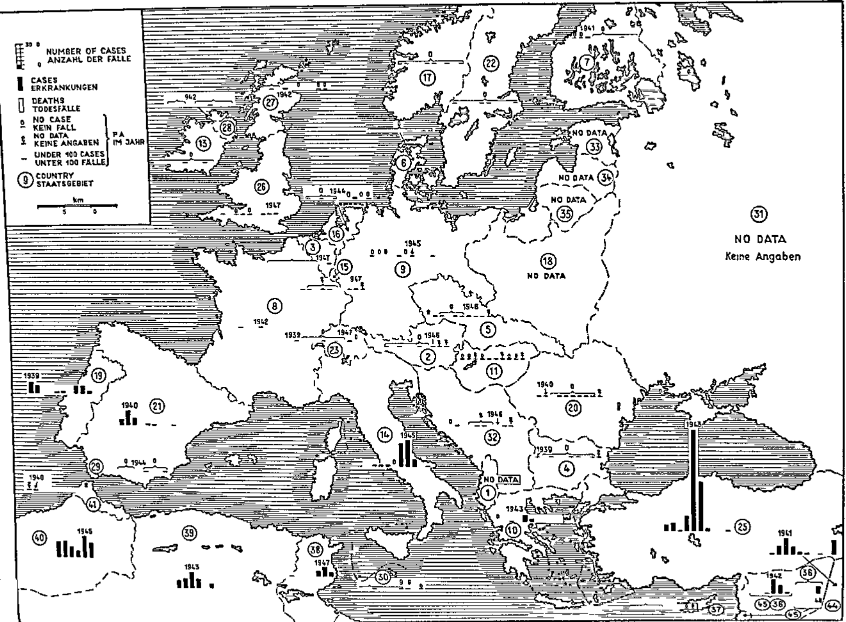
Die Impfmüdigkeit ist nicht nur unter der Laienbevölkerung verbreitet Auch die Ärzteschaft selbst ist impfmüde zum Teil auch deshalb weil über die Immunitäts vorgänge die Notwendigkeiten und schließlich auch über die Gefahren der Schutz impfung nur unvollständige Vorstellungen bestehen Nicht zuletzt auch weil das Impfgeschäft als Teil der Gesundheitsvorsorge völlig den Ärzten des öffentlichen Gesundheitsdienstes überlassen worden ist Aus dem Grunde ist es notwendig das ärztliche Interesse an der Schutzimpfung zu wecken damit der praktische Arzt — hof fentlich auch durch Unterstützung der öffentlichen Kostenträger — wieder mehr pri vater Impfarzt wird

Zusammenfassung

Die Pocken des Menschen sind eine verheerende Seuche mit hoher Kontagiosität die sich durch Tröpfchen und Staubinhalation verbreiten Ihre Letalität kann bis über 30% betragen aber auch sehr viel geringer sein Die *Erreger* gehören zu den großen Virusarten in eine Gruppe mit zahlreichen verwandten Formen bei Groß säugern Eine starke Immunität verhindert eine zweite Erkrankung Schutz vor schwerer Erkrankung bietet auch ein leichter Pockeninfekt So entwickelte sich in 1000jähriger Geschichte die Inokulationsimpfung mit Pockenvirus *Jenner* entdeckte die Schutz kraft der Kuhpockenform gegen die Menschenform der Krankheit und entwickelte so mit die erste Schutzimpfung die Vakzination Die *Vakzine* ist ein verändertes Pocken virus das die Fähigkeit verloren hat nach einer lokalen Impfung Generalisierungen in der menschlichen Haut zu erzeugen Es erzeugt aber noch eine Allgemeininfektion des Organismus mit erheblicher Belastung desselben in deren Verlauf sich die Immunität als aktive Leistung des Geimpften der dazu fähig sein muß entwickelt Die Immunität ist der Geringfügigkeit des künstlichen Infektes entsprechend von begrenzter Dauer Nach 10 Jahren ist eine *Wiederimpfung* notwendig die gewöhnlich als Immunitäts reaktion leichter und gefahrloser abläuft als die Erstimpfung Ihr Schutz hält als Individualschutz auch nur begrenzt und kann durch heftige Pockeninfektion nach 3 bis 10 Jahren wieder durchbrochen werden Deshalb muß bei Gefährdeten nach 3 Jahren der Schutz erneuert werden (internat Impfpaß) Als allgemeine Schutzleistung einer 2mal bis 70% durchgeimpften Bevölkerung ist die Vakzination aber in der Lage ein Land oder einen Erdteil pockenfrei zu halten

---

Abb 8 Vorkommen von Pocken (Variola vera) in Europa und Randgebieten von 1939 bis 1948 (mit bes Genehmigung der Akademie der Wissenschaften aus dem Weltseuchenatlas Bd II Falk Verlag Hbg 1956)


NUMBER OF CASES
ANZAHL DER FÄLLE
CASES
ERKRANKUNGEN
DEATHS
TODESFÄLLE
NO CASE
KEIN FALL
NO DATA
KEINE ANGABEN
UNDER 100 CASES
UNTER 100 FÄLLE
P.A.
IM JAHR
COUNTRY
STAATSGEBIET
km
NO DATA
Keine Angaben
NO DATA

Schrifttum

1 Berger K & F Puntigam Wien med Wschr 487 (1954)
2 Berger K & F Puntigam Wien med Wschr 405 (1955)
3 Carrel A & T M Rivers Compt rend Soc biol Paris 96 (1927)
4 Cockburn Wilh R M Cross A W Downie K R Dumbell C Kaplan, D McClean & A M M Payne Bull World Health Organizat 16 63 (1957)
5 Doerr R Die Immunitatsforschg III Die Antigene Wien 1948
6 Doerr R & C. Hallauer Handbuch der Virusforschung I—IV Wien 1938/1939 1944/1950
7 v Einsiedel in Lentz u Gins Handbuch d Pockenbekampfung Schoetz Berlin 1927
8 Fust, B Die unspez Provokation manifester Virusinf in Doerr Hallauer Handbuch der Virusforschung I Erg Bd Springer Wien 1944
9 Gildemeister E in Lentz & Gins Hdbch d Pockenbekampfg Berlin 1927 (13)
10 Gins H A Dtsch med Wschr 1916
11 Gins H A s Lentz & Gins 1927
12 Gins H A in Kolle Krauss Uhlenhuth Hdbch. path Mikroorg VIII/2 Jena 1930
13 Gins H A. Veroff Volk gesdh dienst Berlin 50 1—138 Lehrgang f Impfarzte 1938
14 Gins H A H Hackenthal & N Kamentzewa Zbl Bakt Orig I 110 (1929)
15 Goodpasture E W A W Woodruff & G J Buddingh Science 74 (1931)
16 Groth A Ergeb inn Med 49 580 (1935)
17 Hansen F & W Muller Rentsch Zschr Kinderhk 80 190 (1957)
18 Hempel H C Dtsch Gesd wes 1 263 (1957)
19 Heite personl Mitteilg
20 *Herrlich A Munch med Wschr 96 529 (1954)*
21 Herrlich A Munch med Wschr 1957
22 Herrlich A W Ehrengut & J Weber Munch med Wschr 98 156 (1956)
23 Herrlich A & A Mayr Arch Hyg 139 479 (1954)
24 Herrlich A & A Mayr Arch Virusforsch 7 (1957)
25 Herzberg Kremmer H & K Herzberg Zbl Bakt Orig I 119 175 (1930)
26 Herzberg K Zbl Bakt Orig I 105 57 1928 Jb Kinderheilk 136 365 (1932)
27 Herzberg K *Kli Wschr 11 2064 1932 Zschr Immunit forsch 86 417 (1935)*
28 Herzberg K Zbl Bakt. Orig I 154 7 (1949)
29 Herzberg K Zbl Bakt Orig 160 481 (1953 54)
30 Herzberg K Zbl Bakt Orig I 162 (19 5)
31 Horing F O in Hdbch d inn Med 4 Aufl Infektionskrankheiten. Berlin 1952
32 Hollander E in Lenz & Gins Hdbch d Pockenbekampfung Berlin 1927
33 Jacob H Fortschr Neurol u Psychiatr 24 651 (1956)
34 Kaiser M Wien med Wschr 1930
35 Kaiser M Arch Kinderhk 93 (1931)
36 Kaiser M Pocken u Pockenschutzimpfung Springer Wien 1949
37 Kato K Amer J Dis Child 28 711 (19 4)
38 Kleinschmidt H Regensb Jb arztl Fortb V 1956
39 Lehmann W Die Pocken des Menschen in Handbuch der Viruskrhten. Jena 1939
40 Lenz O & H A Gins Handbuch der Pockenbekampfung Schoetz Berlin 1927
41 Maitland H B & M C Maitland Lancet 2 596 (1928)
42 Muller E Berliner klin Wschr S 135 (1866)
43 Muller H im Manuskript 1956
44 Paschen E in Kolle Krauss Uhlenhuth Hdbch path Mikroorg VIII/2 Jena 1930
45 Paul G Berliner klin Wschr 1916
46 Pfeiffer L Hdbch Kinderkrankh 1 357 (1882)
47 Pette H & H Kalm in Hdbch d inn Med (Mohr Staehelin) III Berlin 1953
48 Pette H Verh Dtsch Ges inn Med 61 1955
49 v Pirquet, K J *in Pfaundler Schlossmanns Hdbch d Kinderheilk 2 Aufl 2 247 (1910)*
50 Radke H im Manuskript
51 Schatzmann M Zschr klin Med 80 333 (1914)

Die *gesetzliche Impfung* wird mit 2 Hautschnitten durchgefuhrt einer muß bei der Nachschau am 6 —8 Tag post vaccinationem eine typische Impfreaktion zeigen Die *lokale Impfreaktion* beim Erstimpfling entwickelt sich uber die *Makula* am 3 Tag *Vesikula* am 6 Tag und *Area* nach dem 8 Tag in typischer Weise Die *Hauptreaktion* meist mit Zeichen der Allgemeinreaktion verbunden (Fieber und Krankheitsgefuhl) liegt zwischen dem 10 und 13 Tag post vaccinationem

Die Impfung ist nicht ohne Gefahr Abgesehen von einer starken allgemeinen Be lastung von der sich der Korper des Impflings je nach eigener Kraft mehr oder weniger schnell erholt sind *Komplikationen* gefurchtet die sich aber zum großten Teil vermei den lassen

Abgesehen von Schmierinfekten bringen Hautkrankheiten voran das Ekzem uner wunschte und gefahrliche Generalisierungen der Vakzine (Ekzema vaccinatum) Schwa chende Infekte und Mangelkrankheiten lassen die Vakzination zu einer schweren Bela stung werden Diesen vermeidbaren Komplikationen steht in der *Encephalitis post vaccinalis eine zwar seltene aber sehr folgenreiche Mitbeteiligung des ZNS an der* Vakzinegeneralisierung gegenuber uber deren Ursache noch keine Klarheit herrscht Es gibt eine Altersdisposition da uber 3 bis 4jahrige Erstimpflinge haufiger dazu neigen als jungere *Das gunstigste Impfalter* ist das 2 oder 3 Lebenshalbjahr

Zur Pockenimpfung wird durch das *Impfgesetz* von 1874 in Deutschland jeder bis 2jahrige und zur Wiederimpfung der 11jahrige verpflichtet Genaue Ausfuhrungsbe stimmungen regeln Impfstoffherstellung (Rinderimpfstoff mindestens zweiter Gene ration) in staatlichen Impfanstalten Einrichtung der offentlichen Impftermine Durch fuhrung der Impfung als Skarifikationsmethode Auswahl der Impflinge mit genauen Ruckstellungsgrunden wie schwachenden Allgemeininfekten Hautkrankheiten ner voser Belastung des Impflings der Familie oder in der Wohngemeinschaft Wenn Leben oder Gesundheit des Impflings oder von Personen seiner Wohngemeinschaft durch die Impfung gefahrdet erscheinen darf die Impfung nicht vorgenommen wer den Auch die Erfolgsbeurteilung die Nachschau und die Bescheinigung der Impfung sind durch das Impfgesetz geregelt Der Privatarzt hat sich diesen Richtlinien anzu passen da er in Erfullung des Impfgesetzes tatig ist

Die Folge eines dem deutschen gleichen oder ahnlichen Impfgesetzes ist die Pocken freiheit der Lander Durch die Gewissensklausel ist in einigen westlichen Landern die strenge Durchfuhrung gelockert und vermehrt treten wieder meist auf dem Luftwege eingeschleppt Pockenepidemien auf Diese Vorkommnisse sprechen dafur daß die gesetzliche Regelung der Impfung unumganglich ist Sie muß durch die weitere Aus breitung der Impfung in den endemischen Gebieten in Asien und Afrika erganzt wer den Ein international kontrollierter Impfpaßzwang fur Reisende die schneller im un verseuchten Land ankommen als die Inkubationszeit dauert (Flugverkehr) vermindert die Seuchenausbreitung und individuelle Infektionsgefahrdung

Der Pockenschutz der deutschen Bevolkerung ist durch gesetzwidrige Verweigerung hohe Ruckstellungsraten auf der einen Seite (teilweise uber 50%) und durch die Zu nahme der nicht mehr immunen alteren Bevolkerungsjahrgange auf der anderen Seite belastet so daß nur großte Sorgfalt in der Durchfuhrung der bestehenden Impfgesetz gebung den gegenwartigen *pockenfreien Zustand aufrechterhalten* kann

DIE TOLLWUT-SCHUTZIMPFUNG

von R. Schindler

Geschichtliche Entwicklung

Die *Grundlagen* für die aktive Immunisierung gegen Tollwut legten *Pasteur* und seine Mitarbeiter in den Jahren 1881—1885. Sie stellten fest, daß der Erreger der Tollwut regelmäßig und in höchster Konzentration im Zentralnervensystem zu finden ist. Ferner führten sie die intrazerebrale Infektion ein. Durch fortlaufende *Hirnpassagen* bei Kaninchen gelang es ihnen, das von tollwutkranken Tieren isolierte „Straßenvirus" in eine „Virus fixe" genannte Modifikation zu überführen. Die Hirnpassagen bewirkten eine Verkürzung der Inkubationszeit der Krankheit, eine stärkere Infektiosität nach intrazerebraler Infektion und den Verlust der subkutanen Haftfähigkeit des Virus. Diese Veränderungen der Erregereigenschaften waren die Voraussetzung für die Pasteursche Impfmethode. Das Virus fixe Pasteur und viele seiner Unterstämme dienen noch heute in zahlreichen Instituten der Welt zur Impfstoffgewinnung. Es wird seit 70 Jahren in gleicher Weise von Gehirn zu Gehirn bei Kaninchen passiert.

Zur Impfstoffherstellung wurde das virushaltige Rückenmark von Kaninchen verschieden lange Zeiträume über Kaliumhydroxyd getrocknet und so noch eine zusätzliche abgestufte Abschwächung des Tollwuterregers bis zur vollständigen Inaktivierung erzielt. Bei präinfektionellen Schutzimpfungsversuchen an Hunden wurde zunächst inaktiviertes und dann allmählich immer weniger abgeschwächtes Virus verwendet. Auf diese Weise konnten 5 Hunde gegen eine experimentelle Straßenvirusinfektion geschützt werden, die 5 unbehandelte Kontrollhunde töte. 1885 benutzte *Pasteur* zum erstenmal die gleiche Methode zur postinfektionellen Schutzimpfung eines Menschen (1—3).

1888 wurden die ersten postvakzinalen Lähmungen nach der Tollwutschutzimpfung festgestellt (4). Derartige Zwischenfälle, das Versagen des Impfschutzes und das Bestreben, die sehr komplizierte Impfmethode Pasteurs zu vereinfachen, führte zur Entwicklung immer neuer Impfstoffe und Impfmethoden. An Stelle der von *Pasteur* eingeführten Trocknung wurden andere *physikalische Abschwächungsverfahren* wie Erhitzung, Verdünnung und in neuerer Zeit Inaktivierung durch ultraviolette Strahlen verwendet. Auch an Versuchen, eine Sero-Vakzination bzw. Simultanimpfung durchzuführen, hat es nicht gefehlt (5). *Fermi* entdeckte, daß die Schutzimpfung auch mit Impfstoffen durchgeführt werden kann, die mit Phenol behandelt wurden (6). Seit dieser Zeit werden neben den physikalischen auch *chemische Mittel* zur Reduzierung der Virulenz des Virus verwendet. In der Hauptsache dienten bisher Phenol, Formol, Äther und Chloroform allein oder kombiniert zur Impfstoffherstellung. *Semple* ließ Phenol bei 37° C auf das Virus einwirken und erzielte damit eine vollständige Inaktivierung bei Erhaltung der immunisierenden Eigenschaften (7). Die Impfstatistiken haben keine Anhaltspunkte für eine bessere Wirkung der Impfstoffe mit aktivem Virus ergeben (8). Andererseits hat sich herausgestellt, daß das Virus fixe doch nicht so konstant in seinen Eigenschaften ist, wie ursprünglich angenommen wurde. Es kann u. U. die Fähigkeit von der Unterhaut aus zu infizieren, wiedererlangen (5) und hat in einigen Fällen bei den Impflingen Tollwut hervorgerufen (9). Daher haben in der Humanmedizin die Vakzinen mit inaktiviertem Virus die Impfstoffe mit aktivem Erreger immer mehr verdrängt. In der Veterinärmedizin wird bei Hunden und Rindern in neuerer Zeit eine prophylaktische Impfung gegen Tollwut mit einem aktiven, durch Eipassagen modifizierten Virus durchgeführt. Für die Schutzbehandlung des Menschen haben diese Impfstoffe aber noch keine praktische Bedeutung gewinnen können (10, 11).

52 Siegert R Dtsch med Wschr 1957/58
53 Smadel Joseph E Smallpox and Vaccinia in Rivers Viral and Rickettsia Infektions of Man. Lippingcott Philadelphia 1948
54 Sobotka J Zschr Heilk 14 349 (1893)
55 Wegener E H Journ f med Krankh 12 390 (1955)
56 Wesslén T Arch Virusforsch 6 (1956)
57 Winkle St & U A Saldhow Dtsch med Wschr 81 221 (1956)
58 Vaccinations contre les Maladies contagieuses de l enfance Paris 1952
59 Voigt Leonhard Das erste Jahrhundert der Schutzimpfung u d Blattern in Hbg Leipzig 1896
60 Zuelzer F Zbl med Wiss 1874

10% oder weniger Hirnmaterial enthält nicht mehr als 0,25% ausmachen Ein Übersdiuß an Phenol beeinflußt die Wirksamkeit der Vakzine ungunstig (16) Man geht bei der Herstellung des Impfstoffes vielfach so vor daß man zunächst eine konzentrierte Hirnsuspension mit einem hoheren Phenolgehalt herstellt und nach Abschluß der Inaktivierung durch Verdunnung den Phenolgehalt bis auf den gewunschten Grad reduziert (Semple Methode)

Die *Inaktivierung des Virus* kann bei verschiedenen Temperaturen erfolgen Doch soll die Temperatur 37° C nicht uberschreiten Die zur Inaktivierung benotigte Zeit hangt von verschiedenen Umständen ab Sie schwankt bei den einzelnen Virusstämmen und wird am besten in einem Vorversuch bestimmt

Zur Inaktivierung des Virus mit U V Strahlen wird die Hirnsuspension in dunner Schicht bestrahlt Das Doppelte d r vorher zu bestimmenden, zur Inaktivierung des Virus notwendigen Strahlendosis wird bei der Produktion der Vakzine angewandt Erst das Funffache der minimal wirksamen Strahlendosis bewirkt einen Abfall der antigenen Wirksamkeit (14 17) Fruhere Versuche waren gescheitert da die Expositionszeit zu lange ausgedehnt wurde Der Vorteil der U V Vakzine liegt darin daß sie keine noch nach Abschluß der Inaktivierung auf das Virus einwirkende Substanzen enthält Mit Hilfe der U V Inaktivierung konnen Vakzinen mit sehr gleichmaßiger und guter Wirksamkeit produziert werden. Es besteht auch die Möglichkeit, derartige Impfstoffe durch Trocknung bei tiefen Temperaturen zu konservieren und damit ihre Haltbarkeit erheblich zu steigern Wenn sie in flussigem Zustand aufbewahrt werden soll Merthiolate zur Konservierung hinzugefugt werden.

Bei der Herstellung der in Deutschland viel verwendeten *Hempt ak ine* werden die Hirne der infizierten Kanindien zunächst mit Ather extrahiert und anschließend bis zur Abtotung des Virus bei 4—6° C in Phenolglyzerin aufbewahrt Die Ätherbehandlung soll die Resorbierbarkeit verbessern (18)

Der mit dem Myelin des Hirngewebes in Zusammenhang stehende und fur die postvakzinalen Schaden verantwortlich zu machende Faktor kann durch Zentrifugieren einer 5 %igen Hirnsuspension in Aqua dest bei 2000 G entfernt werden (19) Dasselbe wird durch eine Protaminbehandlung nach der Technik von *Warren* erzielt (20) Praktische Anwendung haben diese Verfahren aber noch nicht gefunden

Herstellung des Serums

Tollwutserum wird meist von Pferden gewonnen Die Tiere werden zunachst mit Vakzine spater mit aktivem Virus immunisiert Der Schutzwert des Serums kann durch Konzentration gesteigert werden (14 21)

Prufung der Impfstoffe

Da geeignetste Versuchstier fur die Prufung von Tollwutimpfstoffen ist die Maus (22) In der Hauptsache werden zwei Prufungsmethoden angewendet

1 Immunisierung von Versuchstieren mit mehreren Injektionen der gleichen Dosis eines zu prufenden Impfstoffes (6 × 0,— ccm einer 0 5 % gen Vakzine berechnet nach dem Gewicht des H rng webes) 14 Tage nach der ersten Impfstoffinjektion werden Impflinge und unbehandelte Kontrolltiere mit abgestuften Virusdosen intrazerebral infiziert (Vakzinierte erhalten die Verdunnungen 10^{-1} bis 10^{-6} Kontrolltiere die Verdunnung 10^{-5} bis 10^{-7}) Der Quotient der nach *Reed* u *Muench* berechneten LD_{50} der Kontrolltiere und der geimpften Tiere dient als Gradmesser der Immunitat D eser Test wird unter der Bezei hnung Hal eltest in vielen Laboratorien verwendet
2 Immunisierung von Versuchstieren mit verschiedenen Konzentrationen des Impfstoffes (etwa 1 0 0 2 0 04% i-) Zwe Injektionen im Abstand von einer Woche werden verabreicht D e mittlere Vakzinedosis soll so gewahlt werden daß etwa 50% der Mause die

Schon 1889 haben *Babes* und *Lepp* die *Serumbehandlung* der Tollwutinfektion versucht (4) Sie konnte sich aber neben der aktiven Immunisierung lange Zeit nicht durchsetzen Erst in den letzten Jahren wurden die Versuche wegen des Versagens der postinfektionellen aktiven Immunisierung bei besonders schweren Infektionen wieder aufgenommen

Die *Wundbehandlung* ist neben der Schutzimpfung eine wichtige Methode zur Verhinderung von Tollwuterkrankungen Sie war vor der Einfuhrung der Schutzimpfung die einzig wirksame Behandlungsart Unter dem Eindruck der Erfolge der Vakzinebehandlung ist sie aber in den vergangenen Jahrzehnten vernachlassigt worden In neuerer Zeit wird ihr wieder mehr Beachtung geschenkt

Herstellung und Prüfung des Impfstoffes

Herstellung der Vakzine

In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Impfstoffe gegen Tollwut beschrieben mit denen im Experiment gute Ergebnisse erzielt werden konnten Praktische Erfahrungen stehen aber noch aus (12 13) Daher soll hier nur unter Anlehnung an die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebene Vorschrift (14) auf die Herstellung der bewahrten *mit Phenol oder ultravioletten Strahlen behandelten Vakzinen* aus Hirnmaterial eingegangen werden

Das Verfahren ist bei beiden Vakzinen in bezug auf die Gewinnung des Ausgangsmaterials gleich Von großer Bedeutung fur die Vakzineproduktion sind die immunisierenden Eigenschaften des Virus fixe und der Virusgehalt des Hirngewebes (15) Geeignete Stamme fur die Impfstoffherstellung konnen von der WHO bezogen werden (14)

Fur die laufende Produktion der Vakzine stellt man sich zunachst ein Infektionsvirus aus den Hirnen von Kaninchen her die mit einem geeigneten Virus fixe Stamm intrazerebral infiziert wurden Das Virus wird bei — 70° C in Form einer 20%igen Suspension des Hirnmaterials in gepuffertem Aqua dest vom pH 7 0 aufbewahrt Bei dieser Temperatur ist es langere Zeit ohne Wirksamkeitsverlust haltbar Man kann so die Zahl der Tierpassagen reduzieren die sonst zur Stammhaltung notig waren Bei Tierpassagen besteht immer die Gefahr einer unerwunschten Virusmodifikation oder einer Verunreinigung Nach neuen Passagen muß das Virus durch einen Neutralisationsversuch auf Identitat gepruft werden Es soll frei von Verunreinigungen (Virus und Bakterien) sein Es ist geeignet wenn eine Verdunnung 10^{-5} bei Mausen nach intrazerebraler Infektion 50% Todesfalle verursacht Die Infektion der Kaninchen (evtl auch Schafe und Ziegen) zur Gewinnung des Rohmaterials fur die Impfstoffherstellung erfolgt mit 0 05 ccm der Verdunnung 1 1000 des Infektionsvirus intrazerebral Die Tiere sollen erst getotet werden wenn sie vollstandig gelahmt sind Es ist ratsam fur die Vakzineherstellung nur das Gehirn zu verwenden da der Virusgehalt des Ruckenmarks im allgemeinen niedriger ist Jedes Gehirn wird bis zum Abschluß einer bakteriologischen Untersuchung bei tiefen Temperaturen in einem besonderen Gefaß gelagert Bakteriologisch sterile Gehirne werden in einer geeigneten Suspensionsflussigkeit moglichst fein zerkleinert Nach meinen Erfahrungen eignet sich dazu ein im Haushalt verwendetes Mixgerat (Starmix) ausgezeichnet Es empfiehlt sich den Becher des Gerates mit einem Kuhlmantel zu umgeben um eine Erhitzung wahrend der Zerkleinerung zu vermeiden Als Suspensionsflussigkeit verwendet man physiologische Kochsalzlosung mit Phenol die mit einer Phosphatpufferlosung vom pH 7 0 gepuffert werden soll Die Hirnsuspension soll nach Abschluß der Zerkleinerung durch mehrere Lagen Gaze filtriert werden um dadurch evtl vorhandene Gewebspartikel zu entfernen Der Virusgehalt dieser 10 bis 5%igen Hirnsuspension soll so hoch sein daß eine Verdunnung 10^{-3} mindestens 50% der intrazerebral infizierten Mause totet Der Phenolgehalt der Vakzine schwankt bei den einzelnen Herstellungsverfahren Er soll bei einer Vakzine die

ist die Pathogenese der Tollwut auf der jede Theorie uber die postinfektionelle Imp fung aufgebaut werden muß noch nicht befriedigend geklart

Nach der seit vielen Jahren vertretenen Lehrmeinung wandert das Tollwutvirus nach dem Biß oder der Benetzung einer Wunde mit infektiosem Speichel innerhalb der peripheren Nerven zum Zentralnervensystem Ob die Wanderung im Achsenzylin der oder in anderen Bestandteilen des Nerven erfolgt ist nicht genau bekannt Argu mente fur diese Theorie liefern zahlreiche Versuche in denen die Durchschneidung des Nerven die Infektion verhinderte (25) Auch bei parabiotischen Rattenpaaren ging die Infektion nicht von einem Tier auf das andere uber (29) Die Lokalisation der Ver anderungen im Zentralnervensystem spricht ebenfalls fur die Wanderung des Virus auf diesem Wege (30 31) Ahnliche Theorien wurden auch zur Erklarung der Pathogenese der Poliomyelitis aufgestellt Inzwischen sind aber auf diesem Gebiet viele Argumente fur eine Verbreitung des Virus im Organismus mit dem Blut gesammelt worden, die auch zu einer neuen Erorterung der Tollwut Pathogenese zwingen (32) Nach neueren Untersuchungen scheint auch bei Tollwut eine Wanderung des Virus von der Peri pherie zum Zentralnervensystem auf dem Blutweg denkbar (26) ein Beweis dafur steht jedoch hierbei noch aus

Nimmt man eine Virusausbreitung auf dem Blutweg an so ist folgendes voraus zusetzen Wenn die durch aktive Immunisierung nach der Infektion gebildeten Anti korper ein Eindringen des Virus in das Zentralnervensystem verhindern sollen so muß vom Eindringen des Virus in den Organismus nach der Verletzung bis zur Viramie ein Zeitraum vergehen der die Entstehung eines ausreichenden Antikorper spiegels durch Impfung ermoglicht Mit anderen Worten Das Virus mußte nach der Infektion bestimmte Zeit auf die Infektionsstelle beschrankt bleiben Hieruber wurden bei Tollwut aber noch keine systematischen Untersuchungen gemacht Immerhin konnte bei Meerschweinchen Straßenvirus 4 Tage lang an der Infektionsstelle nach gewiesen werden (35) und die Wirksamkeit der Wundbehandlung mit virusinaktivie renden Mitteln spricht ebenfalls fur eine vorubergehende Beschrankung der Haupt menge des Virus auf die Eintrittspforte

Hinsichtlich der Immunitatsbildung steht jedenfalls fest daß der Erfolg der post infektionellen Impfung um so unsicherer wird je kurzer die Inkubationszeit ist Man konnte vermuten daß in den Fallen mit kurzer Inkubationszeit die Antikorperproduk tion infolge der Impfung zu spat einsetzt und das Virus daher auf seinem Wege nicht mehr aufgehalten werden kann

Zweifellos nimmt auch das Hirngewebe an der Infektionsabwehr teil sonst konnten immunisierte Versuchstiere niemals eine intrazerebrale Infektion uberstehen Im Ge hirn treten nach aktiver Immunisierung ebenfalls Antikorper auf die aber mengen maßig nur einen Bruchteil der im Blut befindlichen Antikorper ausmachen (36) Da die Antikorper im Hirngewebe nicht fruher als die Antikorper des Blutes nach aktiver Im munisierung entstehen durften muß man bezweifeln ob sie ein bereits in das ZNS eingedrungenes Virus beeinflussen konnen zumal es sich dort mit Sicherheit von Zelle zu Zelle ausbreiten wird und damit auch die Moglichkeit des extrazellularen Kontaktes nicht gegeben ist Nach unserer Meinung ist die *Auseinandersetzung zwischen Virus und Antikorper außerhalb des Zentralnervensystems auch bei der postinfektionellen Tollwutimpfung fur den Verlauf der Infektion und damit fur das Schicksal des In fizierten entscheidend*

Testinfektion überleben Die Testinfektion ist bei allen geimpften Tieren gleich stark und soll etwa 20 LD_{50} (5—50) betragen Neben der zu prüfenden Vakzine wird stets eine Standardvakzine mituntersucht Bei der Standardvakzine handelt es sich um einen lyophil getrockneten mit U V Strahlen behandelten Tollwutimpfstoff Gleichzeitig mit den geimpften Tieren werden 3 Gruppen von Kontrolltieren infiziert Sie erhalten die gleiche bzw eine 10 bis 100fach geringere Virusdosis wie die geimpften Tiere Nach *Reed* u *Muench* (23) werden die Vakzinedosen berechnet (in mg Hirnmaterial) die 50% der Versuchstiere schützen (ED_{50} = effectiv dose) Der Quotient der ED_{50} der Standard vakzine und der zu prüfenden Vakzine ergibt den Schutzwert Die LD_{50} des Testvirus wird an Hand der Kontrolltiere ermittelt (14 24)

Es hat sich bald herausgestellt, daß die mit dem Habeltest gewonnenen Ergebnisse stark schwanken Man versuchte daher diese Schwierigkeiten durch Verwendung einer Standardinfektion mit einem ganz bestimmten Virus zu beseitigen Aber der unter Punkt 2 aufgeführte Test ist auf jeden Fall vorzuziehen da der Standardimpf stoff einen sicheren Vergleichsmaßstab liefert Dieser Test wird daher wahrscheinlich auch als internationale Prüfungsmethode anerkannt werden

Eine Vakzine wird als wirksam angesehen wenn sie im Habeltest gegen eine In fektion mit 1000 LD_{50} schützt Bei der zweiten Prüfungsmethode soll der Quotient der ED_{50} von Prüfungs und Standardimpfstoff mindestens 0 6 betragen Neben diesen Me thoden wurde auch der Nachweis neutralisierender Antikörper (25) und die Anwen dung einer peripheren Testinfektion mit Straßenvirus bei den Versuchstieren zur Impf stoffprüfung empfohlen (25 26) Bei der peripheren Infektion mit Straßenvirus konnte auch eine postinfektionelle Immunisierung mit Erfolg durchgeführt werden (26)

Es ist selbstverständlich daß neben der Prüfung auf Wirksamkeit eine Überprüfung der Inaktivierung des Virus der Sterilität und der Unschädlichkeit erfolgen muß

Das *Tollwutserum* wird in Form eines Neutralisationsversuches auf Wirksamkeit geprüft Von der WHO wird ein Standardserum für die vergleichende Prüfung ab gegeben Es schützt 50% der Versuchstiere bei einer Verdünnung 1 300 wenn die Infektion mit 31 6—316 LD_{50} erfolgt (14) Der Schutzwert eines Tollwutserums soll mindestens genau so hoch sein wie der Schutzwert des Standardserums (27)

Die theoretischen Grundlagen der Tollwutschutzimpfung

Die aktive Tollwutschutzimpfung des Menschen nimmt unter den Verfahren zur aktiven Immunisierung eine Sonderstellung ein denn sie wird immer erst nach der Infektion durchgeführt

Eine präinfektionelle Impfung bei Menschen ist nicht ratsam denn die Impfung ist nicht ungefährlich und die Dauer der Immunität kurz Da häufig Nachimpfungen erforderlich wären würde die Gefahr der Impfkomplikationen erheblich steigen Außerdem ist eine Exposition so selten daß eine allgemeine Tollwutschutzimpfung bei Menschen nicht zu rechtfertigen ist

Werden Menschen gegen Tollwut geimpft so handelt es sich also um eine Immuni sierung in der Inkubationszeit Da die Inkubationszeit der menschlichen Tollwut in der Regel mehrere Wochen lang ist erscheint ein derartiges Verfahren aussichtsreich

Über die *Wirkung der postinfektionellen Tollwutimpfung* besteht auch heute noch Unklarheit Ihr Erfolg hat sich im Tierexperiment — entgegen der sicheren Wirkung der präinfektionellen Impfung — nur ausnahmsweise demonstrieren lassen Außerdem

sierung ausgedehnt wird Besonders störend ist der Hemmeffekt wenn das Serum zweimal (am 1 und 5 Tag der Behandlung) verabreicht und die Vakzine in 3 Dosen injiziert wird Das Expertenkomitee der WHO empfiehlt bei schweren Infektionen nach einer Seruminjektion wenigstens 14 Vakzineinjektionen zu verabreichen (27) Behandlungsergebnisse bei Tollwutinfektionen durch Wolfe zeigen daß in der Praxis durch das Serum die Mortalität gesenkt werden kann (47) Im Experiment hat sich bei der postinfektionellen Behandlung die Serumprophylaxe der alleinigen Vakzinebehandlung als überlegen erwiesen (21)

Die *prophylaktische Vakzineinjektion* soll auf die Lokalbehandlung und die Serumbehandlung folgen Die Ergebnisse sind im Experiment besser wenn zwischen der Seruminjektion und dem Beginn der Vakzinebehandlung ein Zwischenraum liegt (48) Für die Behandlung des Menschen wird ein Intervall von 24 Stunden empfohlen Dieser Aufschub der Impfung ist vorteilhaft da er es möglich macht in der Zwischenzeit genauere Untersuchungen für die Indikation vorzunehmen Die aktive Immunisierung selbst wird bei den einzelnen Impfstoffen verschieden durchgeführt Bei Verwendung des *Semple Impfstoffs* werden 7—16 täglich zu verabreichende Injektionen von 2 ccm als notwendig angesehen Häufigere Impfstoffinjektionen sollen eine bessere Immunität bewirken als die Verabreichung der gleichen Impfstoffmenge in wenigen Injektionen (27 37) Bei der *Impfung nach Hempt* werden bei leichten Verletzungen 5 bei schweren 6 Injektionen von 4 ccm verabreicht In allen Fällen soll eine weitere Injektion 4 Wochen nach Beginn der Behandlung vorgenommen werden Wegen der kurzen Dauer der Behandlung nach *Hempt* ist hier eine Kombination mit der Serumbehandlung nicht möglich Wenn 14 Injektionen von Phenolvakzine verabreicht werden können Antikörper im Experiment am Menschen 8—12 Monate unter Umständen sogar bis zu 2 Jahren nachweisbar bleiben (37 38)

Als Richtlinien für die Wiederholung der Impfung *bei erneuter Exposition* gelten folgende Regeln

1 Neue Infektion 3 Monate nach der Behandlung Keine neue Impfung außer wenn sehr schwere Verletzungen vorliegen
2 Neue Infektion 3—6 Monate nach der 1 Behandlung Zwei Wiederholungsinjektionen im Abstand von einer Woche
3 Nach 6 Monaten Wie Erstbehandlung (49)

Im Experiment hat sich eine Kombination von Lokalbehandlung passiver und aktiver Immunisierung am besten bewährt (45) und diese Kombination dürfte auch beim Menschen die größeren Erfolgsaussichten haben (Anleitung Seite 214)

Impfkomplikationen

Die Tollwutschutzimpfung wird in der Regel gut vertragen Als Komplikationen kommen infolge der Sensibilisierung des Organismus durch das im Impfstoff enthaltene Hirngewebe allergische Reaktionen an der Injektionsstelle und am ZNS vor *Nebenwirkungen an der Impfstelle* treten häufiger auf 7—8 Tage nach Beginn der

Aus diesem Grund erscheint auch die *Serumbehandlung* der Tollwut aussichtsreich. Bei der Serumbehandlung wird der passiv zugeführte Antikörper sofort nach der Resorption wirksam. Das ist ihr großer Vorteil. *Bei der Tollwut sind die Bedingungen für eine passive Immunisierung ganz besonders günstig* — günstiger als bei allen anderen Viruskrankheiten —, *da bei der Tollwut der Zeitpunkt der Infektion immer genau bekannt ist.* Die Seruminjektion kann daher sehr frühzeitig erfolgen. Versuche am Menschen haben ergeben, daß nach einer Injektion von Tollwutimmunserum schon innerhalb eines Tages Antikörper im Blut nachweisbar sind, während vom Beginn der aktiven Immunisierung bis zum Auftreten nachweisbarer Antikörpermengen 10—19 Tage vergehen (37, 38). Allerdings kann es unter Umständen durch die Serumbehandlung zu einer Hemmung der Antikörperproduktion nach aktiver Immunisierung kommen (27).

Es muß abschließend gesagt werden, daß auch heute noch verschiedene Forscher an der Theorie der Nervenwanderung, sowohl bei der Tollwut wie bei Poliomyelitis festhalten (39 bis 41). Außerdem wurde kürzlich über einen Einfluß von Antikörpern auf intrazelluläres Virus berichtet (42).

Die Durchführung der Tollwutprophylaxe

Die durch tollwütige Tiere verursachten Verletzungen sollen nicht genäht werden, da der Wundverschluß die Entwicklung der Tollwut fördert (27). Wenn möglich, soll eine *Elektrokauterisation* der Wundflächen erfolgen (43). Wo das nicht möglich ist, kann eine *Wundbehandlung* mit chemischen Mitteln durchgeführt werden. Dazu wird seit 1830 konzentrierte Salpetersäure verwendet. Im Tierversuch haben sich außerdem 20%ige Seifenlauge und Desinfektionsmittel wie Zephirol (1%), Hydramon (3%), Zephirandilorid (14), unverdünnte Karbolsäure und Waschmittel wie Cetavlon als wirksam erwiesen (43—45). Die Karbolsäure muß nach der Behandlung wegen ihrer starken Ätzwirkung und Toxizität wieder ausgewaschen werden. Die Erfolge der Wundbehandlung sind besonders gut, wenn sie innerhalb von 2 Stunden nach der Infektion durchgeführt wird (44). Aber auch noch nach 24 Stunden ist im Experiment noch eine Wirkung erkennbar (44, 43).

Während die Salpetersäure und die Karbolsäure das Gewebe schwer schädigen, die Wundheilung sehr verzögern und eine starke Narbenbildung verursachen, beeinflussen die anderen Mittel die Wundheilung nicht. Von der WHO wurde neulich trotzdem konzentrierte Salpetersäure wieder zur Wundbehandlung empfohlen (27).

Das *Tollwutimmunserum* wird bei schweren Infektionen entweder zur Umspritzung der Wunde verwendet (mit etwa 5 ccm) oder intramuskulär appliziert. Es ist nur dann wirksam, wenn es innerhalb von 72 Stunden nach der Infektion injiziert wird. Die *Dosis* soll bei intramuskulärer Injektion etwa 0,5 ccm pro kg betragen (27). *Die Kombination von Serumbehandlung und aktiver Immunisierung* hat den Vorteil, daß vom Beginn der Behandlung an ein Antikörperspiegel im Blut vorhanden ist, der das Zentralnervensystem abschirmen kann. Nach der alleinigen Vakzinebehandlung vergehen dagegen bis zum Auftreten von Antikörpern *mindestens* 10 Tage (37). Das Serum hemmt andererseits die Entwicklung der aktiven Immunität, und zwar um so stärker, je länger die passiv übertragenen Antikörper vorhanden sind und je kürzer die aktive Immuni

Tier gebissen wurde und die Tollwutinfektion bei Menschen nur in einem niedrigen Prozentsatz der Fälle angeht, dann gewinnt die Gefahr der neuroparalytischen Schäden durch die Impfung im Vergleich zur Tollwutgefahr mehr Gewicht. Die leichten Impfzwischenfälle haben eine günstige Prognose und heilen ohne Folgen. Bei Landryscher Paralyse und Paraplegie durch Myelitis ist eine Sterblichkeit von 30 bzw. 5% zu erwarten. Bei allen übrigen Erkrankungen kommen keine Todesfälle vor (9). Therapeutisch ist beim Auftreten der ersten Erscheinungen eine *Desensibilisierung* mit kleinen Impfstoffmengen möglich (54). Im Tierversuch haben Cortison und ACTH eine hemmende Wirkung auf die neuralen Komplikationen erkennen lassen (20). Über den Einfluß dieser Hormone auf die Entwicklung der Immunität nach Tollwutschutzimpfung ist jedoch noch nichts bekannt. Eine Unterbrechung der Impfung ist bei Auftreten von Nervenkomplikationen nicht immer möglich. Es wäre wünschenswert, wenn in diesen Fällen Impfstoffe zur Verfügung ständen, die kein Nervengewebe enthalten.

Solange Impfstoffe verwendet werden, die Hirngewebe enthalten, muß wegen der Gefahr neuroparalytischer Komplikationen die Indikation zur Impfung mit großer Sorgfalt gestellt werden! In Amerika wurden unter 50 000 Geimpften 7 Fälle von Impfparalysen festgestellt. Eine nachträglich durchgeführte Analyse ergab, daß bei 5 davon eine Tollwutschutzimpfung nicht notwendig gewesen wäre. Von diesen 5 Personen starben 3 an den Impfkomplikationen. Sie hätten bei sorgfältiger Indikationsstellung der Impfung vor diesen Zwischenfällen und damit vor dem Tode bewahrt werden können (57).

Vor der Injektion von Tollwutserum ist — wie vor jeder anderen Seruminjektion (s. S. 317) — die intrakutane Vorprobe mit 0,1 ccm notwendig, um Zwischenfällen durch Serumüberempfindlichkeit vorzubeugen.

Indikation und Gegenindikation

Die Entscheidung, ob ein Mensch gegen Tollwut geimpft werden soll oder nicht, kann sehr schwer sein. Die Gefahren einer möglichen Impfkomplikation müssen gegen die Infektionsgefahr abgewogen werden. Wegen der Impfzwischenfälle soll eine Vakzinebehandlung erst dann in Angriff genommen werden, wenn ihre Notwendigkeit erwiesen ist. Im Zweifelsfalle kann durch die Anwendung des Tollwutimmunserums der Beginn der Vakzineimpfung aufgeschoben und dadurch Zeit gewonnen werden, um die Diagnose beim verdächtigen Tier zu stellen bzw. andere Erkundigungen einzuziehen. Das Expertenkomitee der WHO hat in seinem 3. Bericht revidierte Richtlinien für die Indikationsstellung herausgegeben, die S. 214 f. abgedruckt sind (27). Es ist klar, daß diese Richtlinien nicht in allen Fällen anwendbar sind, aber sie geben gute Anhaltspunkte für die schwerwiegende Entscheidung über die Behandlung von Tollwutpatienten. Eine *Gegenindikation* gegen eine Tollwutschutzimpfung gibt es praktisch nicht. Die Tollwut ist, wenn sie zum Ausbruch kommt, immer tödlich. Deshalb sind bei begründetem Tollwutverdacht umgehend die prophylaktischen Maßnahmen einzuleiten. Bei Bißverletzungen durch tollwutverdächtige Tiere besteht — wie bei allen Tierbissen — Tetanusgefahr. Eine *zusätzliche Tetanusprophylaxe* darf daher nicht vergessen werden!

Behandlung konnen sich Ödem und Erythem mit Pruritus zeigen seltener kommt es zur Abszeßbildung Die Reaktionen verschwinden meistens nach einigen Tagen auch bei Fortsetzung der Impfung Wahrend einer ausgedehnten Behandlung konnen sie am 15 bis 16 Tage wieder auftreten Bei Impflingen die bereits durch fruhere Impfungen *sensibilisiert* waren wurden Kollapserscheinungen generalisierte Urticaria und angioneurotische Ödeme bald nach Beginn der Impfung beobachtet

Wird die Lokalreaktion von *Allgemeinerscheinungen* wie Fieber Kopfschmerzen Nausea und Lymphknotenschwellung begleitet so sind bei Fortsetzung der Impfung ernstere Komplikationen zu erwarten (8) Es handelt sich dabei um *Schaden am Zentralnervensystem* Viele experimentell gewonnene Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin daß das im Impfstoff enthaltene Gehirngewebe insbesondere eine mit dem Myelin im Zusammenhang stehende Substanz ursachlich eine entscheidende Rolle spielt Tierversuche haben namlich ergeben daß dieselben Veranderungen wie sie beim Menschen nach Tollwutschutzimpfungen auftreten durch Injektion von heterologem und homologem Hirngewebe erzeugt werden konnen (20) bei einem Affen sogar durch Injektion der eignen Hirnsubstanz Veranderungen am Zentralnervensystem sind im Tierversuch und auch bei der prophylaktischen Tollwutschutzimpfung von Tieren besonders dann mit großer Regelmaßigkeit zu erwarten wenn das injizierte Hirngewebe mit Adjuvantien kombiniert wird (20 50) Komplikationen am Zentralnervensystem treten 10 bis 15 Tage nach Beginn der Schutzimpfung auf Sie bestehen in Lahmungen von peripheren Nerven und Gehirnnerven in Enzephalitis und Myelitis Die Myelitis kann unter dem Bild einer Landryschen Paralyse verlaufen

Klinisch sind Tollwut und neuroparalytische Schaden infolge der Impfung schwer voneinander zu unterscheiden Wenn Impfstoffe mit sicher inaktiviertem Virus verwendet wurden spricht der Virusnachweis fur Tollwut Das Fehlen von Negrikorperchen bietet dagegen keine Anhaltspunkte da diese auch bei Tollwut fehlen konnen Auch Lahmungen anderer Atiologie sind von den postvakzinalen Schaden schwer zu unterscheiden Der Vorbericht gibt hier den Ausschlag Als Symptome konnen Fieber Ataxie Tremor Inkoordination der Bewegungen Harnretention und aufsteigende Paralysen auftreten Bei Enzephalitis werden auch Delirium Konvulsionen und Koma beobachtet Todesfalle kommen infolge von Lahmungen des Atemzentrums oder als Folge von Sekundarinfektionen vor *Histologisch stimmen die Veranderungen der* postvakzinalen Enzephalitis mit den Veranderungen der parainfektiosen bzw perivenosen Enzephalitis uberein Sie sind von den eigentlichen Tollwutveranderungen unterscheidbar (51) Unter Umstanden konnen bei ein und demselben Patienten beide Veranderungen festgestellt werden (52)

Die Angaben uber die *Haufigkeit der neuroparalytischen Zwischenfalle* nach Tollwutschutzimpfungen schwanken Es steht fest daß sie bei Verwendung von aktivem Virus haufiger als bei Verwendung von inaktiviertem Virus sind (53) Bei Erwachsenen sind sie haufiger als bei Kindern und bei Europaern haufiger als bei Orientalen Bei Intellektuellen sind sie eher als bei Primitiven zu erwarten (54) Erbliche Disposition zu allergischen Prozessen (8) und vorausgegangene Impfung mit Tollwutimpfstoff (55) erhohen die Gefahr Man muß mit etwa einem Fall auf 5800 Impflinge rechnen und mit einem Todesfall auf 25000 Impfungen (56) Wenn man bedenkt daß von den Geimpften nur ein geringer Teil tatsachlich von einem infizierten virusausscheidenden

Anleitung für die postinfektionelle Tollwutbehandlung nach WHO Techn. Rep. Ser. No. 121
(Fortsetzung)

Art der Exposition	Zustand des beißenden Tieres: zur Zeit der Infektion	Zustand des beißenden Tieres: während einer Behandlungszeit von 10 Jahren	Zusätzlich zur Lokalbehandlung *vorzunehmende Behandlung*
(2) schwere Verletzung (multiple Verletzungen oder Gesichts-, Kopf- oder Nackenbisse)	(a) gesund	gesund	sofort Seruminjektion, keine Vakzine, solange das Tier normal bleibt
	(b) gesund	klinische Anzeichen für Tollwut oder positive Laborat. Diagnose	sofort Seruminjektion, beginne mit der Vakzinebehandlung bei den ersten Anzeichen für Tollwut bei dem Tier
	(c) Tollwutverdacht	gesund	sofort Seruminjektion, anschließend Vakzinebehandlung. Vakzinebehandlung kann abgebrochen werden, wenn das Tier 5 Tage nach der Infektion noch gesund ist
	(d) Tollwut, entlaufen, getötet oder unbekannt	—	sofort Seruminjektion, anschließend Vakzinebehandlung
	(e) Wildtier (Fuchs, Wolf, Schakal, Fledermaus usw.)	—	sofort Seruminjektion, anschließend Vakzinebehandlung

Ergebnisse

Genau so problematisch wie die theoretischen Grundlagen sind auch die Ergebnisse der Tollwutprophylaxe.

Die meisten bisher veröffentlichten Erfolgsstatistiken über die *aktive Immunisierung* beruhen auf *falschen Voraussetzungen. Nur aus einem Vergleich zwischen Behan*delten und Unbehandelten nach gleicher Exposition lassen sich sichere Schlüsse ziehen. In Indien konnten derartige Vergleiche bisher zweimal an einem größeren Zahlenmaterial durchgeführt werden (58, 59). In dem neueren Bericht werden 129 geimpfte Menschen 44 ungeimpften gegenübergestellt. Nur solche Fälle wurden berücksichtigt, in denen ein Tier mehrere Menschen gebissen hatte, von denen dann wenigstens ein Teil an Tollwut erkrankte. Unter den beißenden Tieren befanden sich 74% Hunde und 19% Schakale. Von den Behandelten starben 9 bereits während der Behandlung oder kurz danach. Insgesamt traten 19 = 15% Todesfälle bei Schutzgeimpften auf. Von 44 Unbehandelten starben ebenfalls 19 = 43%! *Der Prozentsatz der Todesfälle bei den Unbehandelten ist also etwa dreimal größer als bei den Behandelten.*

Anleitung fur die postinfektionelle Tollwutbehandlung nach WHO Techn Rep Ser No 121

Art der Exposition	Zustand des beißenden Tieres zur Zeit der Infektion	 wahrend einer Beobachtungszeit von 10 Tagen	Zusatzlich zur Lokalbehandlung vorzunehmende Behandlung
I Keine Verletzung nur indirekter Kontakt	Tollwut	—	keine
II Belecken			
(1) unverletzte Haut	Tollwut	—	keine
(2) verletzte Haut Kratzer und unverletzte oder verletzte Schleimhaut	(a) gesund	gesund	keine
	(b) gesund	klinisch Anzeichen fur Tollwut oder positive Laborat Diagnose	beginne mit der Vakzinebehandlung bei den ersten Anzeichen fur Tollwut bei dem Tier
	(c) Tollwut verdacht	gesund	beginne sofort mit der Vakzinetherapie brich die Behandlung ab wenn das Tier 5 Tage nach der Infektion noch gesund ist
	(d) Tollwut entlaufen getotet oder unbekannt	—	beginne sofort mit der Vakzinetherapie
III Biß			
(1) leichte Verletzung	(a) gesund	gesund	keine
	(b) gesund	klinisch Anzeichen fur Tollwut oder positive Laborat Diagnose	beginne mit der Vakzinebehandlung bei den ersten Anzeichen fur Tollwut bei dem Tier
	(c) Tollwut verdacht	gesund	beginne sofort mit der Vakzinetherapie brich die Behandlung ab wenn das Tier 5 Tage nach der Infektion noch gesund ist
	(d) Tollwut entlaufen getotet oder unbekannt (e) Wildtier (Fuchs Wolf Schakal Fledermaus usw)	—	beginne sofort mit der Vakzinetherapie

schutzimpfung ebenso unverantwortlich in solchen Fallen in denen durch eine sorg faltige Anamnese eine Infektionsgefahr ausgeschlossen werden kann Bislang konnen nur etwa ²/₃ *der Todesfalle infolge Tollwutinfektionen durch die prophylaktische Be handlung verhindert* werden

Schrifttum

1 Pasteur L Chamberland Roux u Thullier Compt rend Acad sc Paris 92, 1259—1260 (1881)
2 Pasteur L Chamberland u Roux Compt rend Acad sc Paris 98 457—463 (1884)
3 Pasteur L Compt rend Acad sc Paris 101 765—772 (1885)
4 Kraus R F Gerlach u F Schweinsburg Lyssa bei Mensch und Tier Urban u Schwar zenberg Berlin/Wien 1926
5 Hallauer C Virusimpf toffe zur menschlichen Schutzimpfung Lyssa In Handbuch der Virusforschung Springer Wien 1944
6 Fermi C Zschr Hyg 58 233—276 (1908)
7 Semple D Brit Med J 333—336 (1919 II)
8 Johnson H N Rabies In Viral and Rickettsial Infections of Man Lippincott Phila delphia London Montreal 1952
9 Remlinger P Ann Inst Pasteur 55 35—68 (1935)
10 Koprowski H u J Black J Immunol 64 185—196 (19 0)
11 Koprowski, H J Amer Vet Med Ass 127 359—360 (1955)
12 Powell H M u C G Culbertson Bull World Health Organizat 10 815—822 (1954)
13 Peck F B H M Powell C G Culbertson J Amer Med Ass 16_, 1373—1376 (1956)
14 Laboratory Technique in Rabies World Health Organizat Monograph Series No 23 1954
15 Habel K Public Health Rep 55 1619—1631 (1940)
16 Banič S Zschr Immunit forsch 110 502—505 (1953)
17 Levinson S O A Milzer H J Shaughnessy J L Neal u F Oppenheimer J Immunol 50 317—329 (1945)
18 Hempt A Behringwe k M tt 150—_09 (1938)
19 Hottle G A u J H Peers J Immunol 72 236 (1954)
20 Jervis G A Bull World Health Organizat 10 837—844 (1954)
21 Koprowski H J v d Scheer Ch E u J Black Amer J Med 1950 412—420
22 Webster L T Amer J Hyg 30 113—134 (1939)
23 Reed L J u H Muench Amer J Hyg 27 493—497 (1938)
24 Minimum Requirements Rab es Vaccine National Inst of Health Bethesda Maryland USA 1953
25 Ergegovač D Zbl Vet Med 1 445—454 (1954)
26 Krause W W Verh Dtsch Ges inn Medizin 61 Tagung 1955
27 Expert Committee on Rabies 3 Report World Health Organizat techn Rep Ser 121 (1957)
28 Schweinsburg F Erg Hyg 20 1—134 (1937)
29 Schweinsbu g F u F Windholz Virchows Arch path Anat 278 23—34 (1930)
30 Schaffer K Zschr Neurol 136 547—553 (1931)
31 Goodpastu e E W Amer J Path 1 47—55 (19_5)
32 Bodian D Amer J Hyg 55 414—438 (195)
33 Burnet F M Principles of Animal Virology Academic Press Inc New York 1955
34 Bodian D Amer J Hyg 56 78—89 (1952)
35 Habel K Publ Health Rep 56 69_—70_ (1941)
36 Fox Zit. nach 33
37 Atanas u P et al Bull World Health Organizat 14 593—611 (1956)
38 Le Bell J et al Proc Soc Exper Biol Med 73 2_5—228 (1950)
39 Faber H K u L Dong J Exper Med 101 383—389 (1955)
40 Faber H K R J Silberberg u L Dong J Exper Med 97 69 und 455 (1953)

Die Differenz der Prozentsätze ist statistisch gesichert. Der Autor des Berichts kommt zu einem günstigeren Ergebnis, da er die 9 Früh-Todesfälle von der Berechnung ausgenommen hat. Auch diese Erfolgsstatistik ist aus mancherlei Gründen mit Unsicherheitsfaktoren belastet. Denn vermutlich war z. B. die Lebensweise der Geimpften und der Ungeimpften nach der Infektion nicht gleich, so daß neben der Impfung an dem Erfolg auch unspezifische Faktoren beteiligt sein konnten. Die Behandlungserfolge sind wesentlich ungünstiger, wenn es sich um Wolfsbisse handelt. Die Mortalität beträgt bei Wolfsbissen trotz Schutzimpfungen 25 bzw. 27%, bei Kopfverletzungen sogar 42—47%. Bei Unbehandelten ist in 17% bzw. bei Kopfbissen in 54% der Fälle der tödliche Ausgang beobachtet worden (60, 61). Über den Erfolg der *Serumprophylaxe* bei Menschen in Verbindung mit der aktiven Immunisierung liegt bisher nur ein Bericht vor (47). 17 von einem tollwutkranken Wolf am Kopf verletzte Menschen wurden mit Phenolvakzine aktiv immunisiert, 7 erhielten zusätzlich eine, 5 zusätzlich zwei Seruminjektionen. Während von 5 nur mit Vakzine Behandelten 3 starben, trat unter den 12 Serumbehandelten nur ein Todesfall auf. Ein sechsjähriges Kind mit einer Verletzung der Hirnhaut erhielt neben der Vakzine 6 Seruminjektionen und überlebte ebenfalls.

Zusammenfassung

Tollwutinfektionen bei Menschen werden immer durch infizierte Tiere verursacht. Daher können menschliche Tollwuterkrankungen nur durch die Tilgung der Seuche bei Tieren mit Sicherheit verhindert werden. Es ist wenig wahrscheinlich, daß es je gelingen wird, eine Lösung des Tollwutproblems auf einem anderen Wege zu erreichen. Solange die Ausrottung der Tollwut bei Tieren aber noch nicht gelungen ist — und wir sind von diesem Ziel insbesondere bei der sylvatischen Tollwut noch weit entfernt —, muß mit allen Mitteln versucht werden, den Ausbruch dieser immer tödlich endenden Krankheit bei infizierten Menschen zu verhindern. Dazu stehen folgende Methoden zur Verfügung: 1. die Wundbehandlung, 2. die aktive und 3. die passive Immunisierung. Je nach Art der Gefährdung sind sie einzeln oder zusammen anzuwenden. Die *Wundbehandlung* wird mit Salpeter- oder Karbolsäure oder verschiedenen anderen Desinfektionsmitteln durchgeführt. Zur *aktiven Immunisierung* verabreicht man vom Semple-Impfstoff 7—16 Injektionen zu 2 ccm, vom Hempt-Impfstoff 5—6 Injektionen zu 4 ccm mit einer Nachimpfung nach 4 Wochen. *Serum* wird in die Nachbarschaft der Wunde in der Menge von 5 ccm oder an anderer Stelle intramuskulär in der Dosis von 0,5 ccm pro kg Körpergewicht injiziert. Bei der Serumanwendung muß durch ausreichende aktive Immunisierung vermieden werden, daß die übertragenen Antikörper die Ausbildung der aktiven Immunität hemmen. Die *Dauer der Schutzwirkung* nach aktiver Immunisierung ist auf 3 Monate beschränkt. Nebenwirkungen treten an der Impfstelle und am Zentralnervensystem auf; die gefährlichste *Komplikation* ist die Landrysche Paralyse. Die größte Schwierigkeit bei der Tollwutschutzimpfung in ihrer gegenwärtigen Form liegt in der Abwägung von Infektionsrisiko und der Gefahr der Impfkomplikation. In Fällen begründeter Infektionsgefahr (s. Schema) wird man die Unterlassung der aktiven Schutzimpfung nicht verantworten können. Auf der anderen Seite ist die Anwendung der Tollwut-

DIE POLIOMYELITISSCHUTZIMPFUNG

von O Vivell

Aktive Schutzimpfung

Versuche mit Lebendvakzinen bei Tieren

Schon bald nach der ersten experimentellen Übertragung der Poliomyelitisviren auf Affen durch *Landsteiner* u *Popper* (1) (1908) war bekannt daß es sich um filtrable Krankheitserreger handeln musse Zwei Jahre spater wußte man daß Affen welche die Krankheit uberlebten immun gegen eine Reinfektion waren und daß das Blutserum solcher Tiere das Virus in vitro zu neutralisieren vermochte (2)

Diese Beobachtung legte fruhzeitig den Gedanken an eine mogliche aktive oder passive Immunisierung nahe und veranlaßte schon die ersten Untersucher wie *Romer* und *Flexner* (3 4) zu entsprechenden Experimenten Sie immunisierten je einen Affen mit subkutanen Injektionen von lebendem Virus und fanden das Versuchstier gegen uber einer intrazerebralen Virusimpfung geschutzt wahrend Kontrollaffen gelahmt wurden Weitere Tierversuche zur Immunisierung auf subkutanem oder intrakutanem Wege mit Lebendvirus fuhrten insofern zu Mißerfolgen als zahlreiche Tiere im Laufe der Vakzination typisch erkrankten (5—9) Als man dann differente Virus stamme zu solchen Vakzinationsstudien benutzte und die belastbare Immunitat gegen verschiedene Viren austestete ergaben sich erste Anhaltspunkte fur immunologische Differenzen zwischen verschiedenen Stammen der Poliomyelitisviren (10) wodurch das Impfproblem weiter kompliziert wurde Genauere vergleichende quantitative Studien uber subkutane intravenose und intramuskulare aktive Impfung von Rhesus affen mit Lebendvakzine wurden erst nach dem 2 Weltkrieg in USA durchgefuhrt Dabei ergab sich daß es auf diesem Wege zwar moglich war eine solide Immunitat gegen eine intrazerebrale Belastungsinfektion zu erreichen daß aber wiederum Impf poliomyelitid n in Kauf genommen werden mußten Die intramuskulare Vakzination erwies sich der subkutanen als uberlegen (11 12) doch war bei ersterer das Risiko der Vakzinationspoliomyelitis großer Seit 1948 wurde die intramuskulare Impfung mit Lebendvakzine zur Gewinnung von Immunserum und zur Durchfuhrung immuno logischer Studien bei Typisierungsversuchen unbekannter Poliomyelitisviren in brei testem Umfang durchgefuhrt (13)

Schon fruh hat man auch versucht, verschiedenste *Adjuvantien* den Virussuspensionen beizufugen um deren immunisierende Fahigkeiten zu steigern Im einzelnen sind Unter suchungen mit Agar (7) Vakzin virus (14) Mu in und Hyaluronidase (15) Pendil (Mischung von Cholesterol Erdnußol und Bienenwachs [16]) und Paraffinol (17 18) durchgefuhrt wor den Vor allem das Paraffinol Bayol F das mit einem Emulgator Arlacel A und der waßrigen Virusaufschwemmung eine Emulsion bildet hat als sogenanntes Freundsches Adjuvans breite Anwendung gefunden Daneben wurde auch vielfach Aluminiumhydroxyd verwendet worauf spater noch eing gangen wird Die Zugabe abgetoteter saurefester Bakterien (z B mycobacterium butyricum) fuhrte bei einem Großteil der Versuchstiere zu allergischer Encephalitis und mußte daher aufgegeben werden

41 Nikolitsch M u Z Jelesitah Arch Hyg 141 104—109 (1957)
42 Traub E Tagung Österr Ges Mikrobiologie 1956
43 Starke G Langenbecks Arch klin Chir 2 82 (1955)
44 Shaughnessy J H u J Zichis Bull World Health Organizat 10 805—813 (1954)
45 Ahuja M L u J C Suri Ind J Med Res 43 523—529 (1955)
46 Habel K u H Koprowski Bull World Health Organizat 13 773—779 (1955)
47 Balthazard M et al Bull World Health Organizat 13 747—772 (1955)
48 Habel K Bull World Health Organizat 10 781—788 (1954)
49 Expert Committee on Rabies World Health Organizat Tech Rep Ser 28 1950
50 Hecke F Wien tierarztl Mschr 40 266—279 (1953)
51 Peters G Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems Georg Thieme Verlag Stuttgart 1951
52 Rojas zit nach Pette H u H Kalm Handb d Inneren Medizin Bd V Teil B S 148 Springer Berlin/Gottingen/Heidelberg 1953
53 McKendrick A G Bull Health Organizat League of Nations 9 31—78 (1940)
54 Turnauer E F Arch Pediatr 70 45—60 (1953)
55 Sellers T F J Med Ass Georgia 36 30—35 (1947)
56 Greenwood M Bull Health Organizat League of Nations 12 301—364 (1945—1946)
57 Sellers T F Amer J trop Med 28 453—456 (1948)
58 Cornwall J W Brit Med J 289—298 (1923 II)
59 Veeraraghavan N Bull World Health Organizat 10 789—796 (1954)
60 Nikolic M Zschr Tropenmed 3 283—296 (1951/1952)
61 Balthazard M u M Ghodssi Bull World Health Organizat 10 797—803 (1954)

viren. Voraussetzung dafür waren entscheidende methodische Fortschritte, so die Züchtung der Poliomyelitisviren auf Gewebekulturen, die exakten quantitativen Messungen von neutralisierenden oder komplementbindenden Antikörpern und die vielfach erfolgreichen Adaptationsversuche von Poliomyelitisvirusstämmen aller drei Typen auf Tiere, die sich bisher als nicht brauchbar für die Züchtung von Poliomyelitisviren erwiesen hatten. Das Beispiel der Pocken-, Gelbfieber- und Tollwutschutzimpfung auf dem Gebiet der menschlichen Viruskrankheiten wies auch für die Poliomyelitis auf die Entwicklung einer ähnlichen Lebendvakzine mit apathogenen Virusvarianten als erfolgversprechenden Weg hin.

Blanc u. *Martin* (38—41) waren die ersten, die Versuche mit an Kaninchen adaptierten Poliomyelitisvirusstämmen unternahmen. Diese Tiere bekamen nach Infektion lediglich noch Fieber und eine Milzvergrößerung, zeigten aber keinerlei Veränderungen im Zentralnervensystem oder Paralysen. Bei Rückübertragung der Kaninchenstämme auf Affen kam es bei diesen Tieren vereinzelt zu Paralysen. Mit solchen Stämmen wurden 5690 Kinder in Casablanca oral ohne Zwischenfall infiziert. Diese Versuche wurden nicht weitergeführt und die Möglichkeit einer Adaptierbarkeit von Poliomyelitisvirusstämmen auf Kaninchen bisher von keinem anderen Untersucher bestätigt.

Schon lange wußte man, daß es Varianten verschiedener Virulenz bei den Poliomyelitisviren gibt (42). *Sabin* hat sich mit solchen natürlicherweise vorkommenden wenig pathogenen Stämmen seit längerem in Affenversuchen beschäftigt (43) und diesen eine entscheidende Bedeutung bei der Interpretation epidemiologischer Besonderheiten der Poliomyelitis zugesprochen (44). Erste praktische Erfolge auf diesem Wege erzielten dann *Koprowski* und Mitarbeiter (45—54), die 1951/1952 einen Typ 2-Stamm (TN) so an Baumwollratten adaptierten, daß er fortschreitend für Affen apathogener wurde. Mit einer auf Mäusen weitergeführten Variante dieses TN-Stammes konnten schließlich bei Affen durch intrazerebrale oder selbst intraspinale Injektion kaum noch Lähmungen erzeugt werden. Dieses Virus wuchs auch nicht mehr auf epithelialen oder fibroblastischen Kulturen von menschlichen und Affengeweben. In ähnlicher Weise gelang auch die Abschwächung des MEF 1 (Typ-2)-Stammes durch Verimpfung auf Hamster (55). Von diesem Hamsterstamm ausgehend konnte eine Variante an Hühnerembryonen durch Dottersackpassagen adaptiert werden (56, 57). Auch dieser auf bebrüteten Hühnerembryonen wachsende Stamm hatte selbst bei intrazerebraler und intraspinaler Verimpfung weitgehend seine Virulenz für Affen verloren, erreichte aber im Blut, Körper und Gehirn der Hühnerembryonen hohe Titer. Er wuchs nur sehr schlecht auf Affennierenzellen und konnte darauf nicht in laufenden Passagen gehalten werden. Auch ein Typ 1-Stamm (SM) ließ sich in gleicher Weise an Nager und Hühnerembryonen adaptieren. Mit solchen abgeschwächten Stämmen hat *Koprowski* bisher fast 200 Personen, meist geisteskranke Kinder auf oralem *Wege immunisiert, ohne daß eine Impfpoliomyelitis beobachtet worden* wäre. Es konnten dabei folgende wichtige Feststellungen gemacht werden:

1. Vom Typ 1-Stamm (SM) genügten manchmal 2 auf Dulbeccoplatten plaquebildende Einheiten (vermutlich gleich zwei infektiöse Einheiten) zur Erzielung einer Darminfektion bei Kindern im Schulalter. Für unter einem Monat alte Säuglinge lag die Infektionsdosis allerdings wesentlich höher. Die Versuchspersonen schieden das Virus in ihrem Stuhl für mehr oder weniger lange Zeit aus (bis zu 171 Tagen!). Alle, bei denen es zu einer Darminfektion gekommen war, entwickelten hohe und jahrelang nachweisbare Antikörper gegen die zur Immunisierung benutzten Virusstämme.

Neben der meist verwandten intrakutanen oder intramuskularen Virusverabreichung wur den noch verschiedenste andere Immunisierungswege verfolgt Affen welche nach einer intrazerebralen Virusverimpfung nicht erkrankten erwiesen sich meist nicht als immun gegen eine Reinfektion (5 19) Nachdem man erkannt hatte daß sich Cynomolgen und Rhesusaffen auf intranasalem Wege infizieren lassen wurde diese Inokulationsart in meh reren Versuchsanordnungen zu Vakzinationsstudien benutzt (20—23) Es ergab sich dabei zwar oft ein recht guter Schutzeffekt bei den so immunisierten Tieren doch war die Zahl der wahrend der Vakzination an Poliomyelitis erkrankenden Affen meist noch hoher als nach intrakutaner oder intramuskularer Virusverabreichung Im ubrigen liegen auch Be obachtungen vor uber intraperitoneale intrapleurale intratestikulare und intravenose Vak zinationsversuche und selbst uber Virusinjektionen in die Milz der Tiere ohne daß sich daraus ein fur den Menschen praktisch irgend vie brauchbares Immunisierungsverfahren ergeben hatte (3 9 24—26)

Eine wirksame *Impfung von Affen* die zunachst allein als Versuchstiere zur Ver fugung standen erwies sich so lange als schwer erreichbar als man den intrazerebralen und intranasalen Infektionsweg fur den Belastungsversuch heranziehen mußte Es wurde jedoch schon fruhzeitig erkannt daß solche Versuche in die Irre fuhren konn ten da der *Mensch naturlicherweise* auf oralem Wege uber Tropfchen oder Schmier infektion das Virus aufnimmt wobei dann zwar immer eine solide Immunitat zu stande kommt aber nur in Ausnahmefallen dieser Infektion eine paralytische Er krankung im Sinne einer Poliomyelitis folgt Im Gegensatz dazu verlauft die intra zerebrale oder intranasale experimentelle Infektion beim Affen fast immer paralytisch

Auch die Übertragung des Lansingstammes (Typ 2) des Poliomyelitisvirus uber Baum wollratten auf weiße Mause (27) half in dieser Frage nicht viel weiter da wiederum nur die intrazerebrale Verimpfung ein zuverlassiger Test fur den Virusnachweis und das Maß der belastbaren Immunitat blieb Allerdings war bei Mausen und Baumwollratten das Risiko der Impfpoliomyelitis bei Benutzung parenteraler und extraneuraler Immunisierungsver fahren besonders niedrig und die erreichte Immunitat nach Aussage intrazerebraler Be lastungsversuche meist recht solide (15 28—33)

Einen *ersten wichtigen Schritt* vorwarts kamen die experimentellen Studien als man 1945 feststellte daß sich Cynomolgen und Schimpansen in ahnlicher Weise wie der Mensch auf oralem Wege infizieren und dementsprechend auch nach der Vak zination auf Immunitat prufen lassen (34) Versuche auf oralem Wege eine belast bare Immunitat zu erreichen gehen allerdings schon auf *Landsteiner* (1911) zuruck doch blieb solchen Studien ein Erfolg versagt solange man Rhesusaffen dafur ver wendete da diese Tiere gegenuber einer oral gesetzten Infektion meist refraktar sind (9 35—37)

Jetzt gelang es Affen oral zu infizieren (34) wobei stets auch zahlreiche latente Infektionen zustande kamen die zur Bildung hoher Immunkorpertiter gegen den infizierenden Virusstamm fuhrten *Diese Tiere erwiesen sich gegenuber einer homo* logen Reinfektion als refraktar selbst wenn die Belastungsinfektion intranasal oder intrazerebral erfolgte sie waren aber durch heterologe Virusstamme noch ohne Schwie rigkeiten zu infizieren

Versuche mit Lebendvakzinen beim Menschen

Von besonderer Bedeutung fur die noch nicht abgeschlossene Entwicklung einer beim Menschen anwendbaren Lebendvakzine waren die erst in neuester Zeit durch gefuhrten Studien uber mehr oder weniger apathogene Varianten der Poliomyelitis

nicht ganz einheitlich insofern als Subkulturen verschiedene Pathogenitat fur das Rucken mark von Cynomolgen zeigten Allerdings konnten jetzt noch mehr gereinigte Stamme vom Typ 2 und 3 gewonnen werden die selbst in hochsten Dosen intraspinal auf Cynomolgen verimpft keine Lahmungen mehr erzeugten Nicht so ideal verhalt sich allerdings bisher der gunstigste Typ 1 Stamm da er bei Cynomolgen intraspinal injiziert immer noch ge legentlich Lähmungen hervorrufen kann Die *Koprowski*schen Stamme erfullten alle nicht diese strengen Kriterien

Die bisherigen *Sabin*schen *Versuche* haben folgende Ergebnisse gezeitigt

1 Nach Virusfutterung kommt es bei hohen Dosen (10^6 Gewebekultureinheiten) zu einer Vermehrung des Virus im Darm und Pharynx bei niedereren Dosen (unter 10 Einheiten) findet sich fast nur noch eine Darminfektion Klini che Zeichen einer Infektion waren bisher bei den wenigen Versuchspersonen nach oraler Virusgabe nicht beobachtet worden

2 Die Dauer der Virusausscheidung schwankt zwischen 10 und 140 Tagen und kann bis zu einer Million Gewebekultureinheiten/g Stuhl betragen!

3 Um gelegentlich beobachtete Interferenzeffekte zwischen einzelnen Poliomyelitisvirus typen bei gleichzeitiger oraler Gabe zu verhindern scheint eine Verabfolgung der drei Typen in wochentlichen Abstanden ratsam

4 Eine Viramie war nach Gabe der experimentell abgeschwachten Virusstamme nicht nach weisbar dagegen gelegentlich in geringem Umfange bei naturlicherweise vorkommenden apathogenen Stammen.

5 Die Antikorperbildung war nicht gegen alle untersuchten Stamme gleich gut, und ver schiedene Antikorpernachweisverfahren ergaben z T sehr unterschiedliche Testausfalle

6 Mit Salkvakzine geimpfte Versuchspersonen zeigten nach oraler Virusverabreichung eine praktisch gleich ablaufende massive Darminfektion wie nicht immune Individuen dagegen kam es bei Personen die ihre Antikorper naturlicherweise durch stille Feiung er worben hatten nach oraler Gabe von abgeschwachten Virusstammen oftmals nicht zu einer alimentaren Infektion.

Die derzeit noch laufenden Untersuchungen von *Sabin* mit moglichst erbreinen stabilen, apathogenen Poliomyelitisvarianten die sich fur eine Lebendvakzine eignen wurden sind zweifellos von großtem Interesse doch stehen heute solche Impfstoffe praktisch noch nicht zur Verfugung da diese erst auf Grund schrittweise aufbauender Teste und Erfahrungen weiterentwickelt werden konnen Wenn es dabei auch zu Enttauschungen kommt wie z B in Nordirland bei Versuchen mit den von *Koprowski* abgeschwachten Stammen kann dies nicht wundern (65 66) Man wird die Gefahr daß die Varianten ihre Apathogenitat bei Passagen durch den Menschen wieder verlieren bei der Neigung der Poliomyelitisviren zur Variantenbildung sicherlich nicht unterschatzen durfen

Die *Vorteile die eine Lebendvakzine bei der Poliomyelitis bietet* liegen aber zu sehr auf der Hand als daß man die Weiterarbeit auf diesem Gebiet vernachlassigen durfte Es sind dies vor allem

1 Orale Gabe statt der Injektion
2 Weitgehende Kopierung der sogenannten stillen Feiung die ja naturlicher weise den großten Teil der Menschen gegen die Poliomyelitis immunisiert
3 Diese naturlich ablaufende wenn auch durch orale Gabe in Gang gebrachte Infektion durfte ahnlich wie die sonstige inapparente Infektion eine lebenslange Immunitat vermitteln Allerdings sind hier naturgemaß die Erfahrungen noch zu gering und zu kurzfristig um Endgultiges aussagen zu konnen
4 Darf man vielleicht hoffen daß der ausgedehnte Gebrauch solcher abgeschwach ten Varianten die naturlicherweise vorkommenden virulenten Stamme aus zahl

2 Bei engem Kontakt kam es durch Vakzinierte verschiedentlich zur klinisch eben falls vollig latent verlaufenden Infektion von Kontaktpersonen

3 Mit Calomel Albumintannat oder Dijodhydroxychinolin gelang es nicht die Virusausscheidung aus dem Darm wesentlich zu beeinflussen

4 Bei gleichzeitiger Applikation von Gamma Globulin 0 15 ccm/US Pfund Korper gewicht blieb die Entwicklung und Dauer der Darminfektion unbeeinflußt

5 Durch Reinfektion mit homologem Virus nach Jahren gelang eine Boosterung des Antikorpertiters wobei es erneut zur Virusausscheidung aus dem Darm kam

6 Gleichzeitige orale Verabreichung von Typ 1 und Typ 2 Viren fuhrte vielfach zur Unterdruckung des einen Virusstamms meist des Typ 2 im Sinne einer Inter ferenz Dieser nachteilige Effekt ließ sich vermeiden wenn Typ 2 5 Tage vor Typ 1 verabfolgt wurde

Auf etwas anderem Wege kam auch *Sabin* (58—63) zu praktischen Impfversuchen mit *apathogenen Virusvarianten Er untersuchte Unterschiede der Virulenz der immunogenen* Qualitaten, des Wachstums auf Gewebekulturen und der Wirtsspektren bestimmter experi mentell erzeugter bzw separierter Poliomyelitisvarianten Solche Varianten lassen sich gewinnen wenn man in Gewebekulturen große Virusmengen inokuliert und dann Schnell passagen durchfuhrt Nach einigen solchen Passagen liegen schon verschiedene Viruspopu lationen vor die aber noch aus einer Mischung von Originalvirus mit Varianten bestehen Um diese Varianten in reinen Klonen weiterzuchten zu konnen gewann *Sabin* (50) aus Endverdunnungen eben noch auswachsende Viruspopulationen die nur noch von einzelnen oder wenigen Virusteilchen abstammten So konnten weitgehend erbfeste Varianten aller drei Poliomyelitisvirustypen isoliert werden

Im Rahmen der *Entwicklung einer Lebendvakzine* interessierten nun besonders die Varianten die ihre Fahigkeit Lahmungen zu erzeugen weitgehend verloren hatten Solche apathogenen Virusstamme sind nun nicht etwa nur Laboratoriums produkte sondern kommen auch unter naturlichen Verhaltnissen vor *Sabin* (63) konnte zahlreiche solcher Stamme von gesunden Kindern oder Erwachsenen z T in interepidemischen Zeiten aus dem Stuhl isolieren

Die entscheidende Frage bei der Weiterentwicklung der Lebendvakzine ist die *nach der Stabilitat der verwendeten apathogenen Virusstamme und wie diese* Apatho genitat uberpruft und gesichert werden kann Ausgewahlt wurden vor allem Stamme die bei den sehr empfindlichen Cynomolgusaffen auch bei intraspinaler Infektion in die empfanglichsten Ruckenmarkspartien nur selten noch oder keine Lahmungen mehr erzeugten Die Ruckenmarkszellen von Schimpanse und Mensch sind nach *Sabins* Untersuchungen weniger empfanglich als die von niederen Affen wie Cyno molgen oder *Rhesus Umgekehrt geht im Darmtrakt beim Menschen die Infektion* am leichtesten an und in einigem Abstand folgen erst dann Schimpansen und niedere Affen

Das von den Versuchspersonen nach oraler Virusgabe ausgeschiedene Virus wurde genauestens untersucht Es ergab sich dabei zunachst immer wieder daß die intra zerebrale Pathogenitat fur Affen bei den verwendeten Stammen nach Passage durch den menschlichen Darmtrakt gelegentlich wieder zum Vorschein kam Dies war aller dings nicht der Fall bei dem von *Li* u *Schaeffer* (64) abgeschwachten Stamm L Sc (Typ 1) einem in Louisiana isolierten Typ 2 Virus und bei einer im *Sabin*schen Laboratorium abgeschwachten Variante von Typ 3

Auch diese zunachst als optimal angesehenen Stamme erwiesen sich bei genauerer Unter suchung der Abkommlinge aus Dulbeccoplatten abgeimpfter Viruspartikel als genetisch

Chemische Inaktivierungsverfahren

Verschiedene Versuche mit Phenol führten schon bald zu der enttäuschenden Erkenntnis daß Phenol und seine Derivate das Poliomyelitisvirus nicht ausreichend inaktivieren können Außerdem erwiesen sich Phenolvakzinen bei Versuchstieren als nur schwache Antigene (7 80—86) Auch Glycerin (7) Chloroform (75) Gerbsäure (87) oder Kaliumchlorat (88—90) wirkten zumeist ebenfalls ungenügend inaktivierend oder die Vakzinen hatten nach solcher Behandlung keine ausreichende antigene Kraft mehr

Von historischem Interesse ist das Ricinoleat als inaktivierender Zusatz zur Vakzine da hiermit erstmals ein mißglückter groß angelegter Impfversuch am Menschen durchgeführt worden ist. Nach vielversprechenden Affenversuchen von *McKinly* u *Larson* (1926) (91) führte *Kolmer* in den Jahren 1934—1937 damit ausgedehnte Vakzinationsstudien (93—98) an Affen und später auch an Menschen durch. Gewöhnlich wurde eine 4%ige Virussuspension mit 1% Natriumricinoleat verabreicht. Der zur Vakzineherstellung benutzte Virusstamm war das MV Virus (mixed virus) das von *Flexner* (92) als Mischvirus aus verschiedensten Isolationen weitergezüchtet worden war Diese *Kolmervakzine* erwies sich zwar im Affenversuch bei intrazerebraler Verimpfung als lähmungserzeugend was *Kolmer* aber nicht hinderte diesen Impfstoff beim Menschen zu gebrauchen, da er — wie übrigens auch *Rivers* (99) — der Überzeugung war daß komplett inaktiviertes Virus nicht mehr immunisierend wirken könne Andererseits war er der Meinung ohne dies aber experimentell eingehend geprüft zu haben daß der Zusatz von Ricinoleat die Pathogenität des MV Virus für Affen herabsetze Immerhin wurden mit dieser Vakzine durch *Kolmer* 183 Affen auf verschiedenen Wegen (subkutan und intrakutan) geimpft 3 der subkutan geimpften Affen wurden im Laufe der Impfung gelähmt (98) Die Immunität der Tiere war bei intrazerebraler Belastungsinfektion sehr eindrucksvoll und selbst in der Inkubationszeit der Infektion schien die Vakzination noch einen geringen Schutzeffekt zu zeigen Nicht so günstig waren Versuchsergebnisse anderer Autoren mit der Kolmervakzine (87 100—102) *Kolmer* und einer seiner Mitarbeiter impften sich zunächst selbst subkutan mit drei Injektionen von 0 5 1,5 und 2 0 ccm in 5tägigen Abständen und machten danach einen kleinen Vorversuch an 25 Kindern (96) Da die Impfungen gut vertragen wurden sind 1935/1936 10 725 Personen verschiedenster Altersgruppen geimpft worden. 9 der geimpften Personen erkrankten nach 8 bis 31 Tagen an Poliomyelitis (103) bei 7 der 9 Impfpoliomyelitiden war der Beginn der Lähmung am geimpften Arm beobachtet worden (104) Die Impfaktion wurde daraufhin gestoppt Da die Impfungen unkontrolliert in 33 Staaten der USA durchgeführt worden waren läßt sich über den Schutzeffekt der Kolmervakzine nichts aussagen Es wurde aber bekannt, daß ein Poliomyelitisfall bei einem so Vakzinierten 2 Jahre später beobachtet wurde (104) Dieser mißglückte Versuch mit der Kolmervakzine von der man wußte daß sie noch lebendes Virus enthielt war der Anlaß daß man in Zukunft außerordentlich vorsichtig blieb mit Immunisierungsstudien beim Menschen

Im gleichen Jahr wie die Kolmervakzine wurde noch eine formalininaktivierte *Vakzine von Brodie* beim Menschen erprobt In beiden Vakzinen der von *Kolmer* und der von *Brodie* war der MV Stamm enthalten der sich bei späterer Testung als ein Typ-2 Virus herausstellte (105 106) Im Jahre 1935 hatte man noch keine Kenntnis von der Existenz dreier immunologisch differenter Poliomyelitisvirustypen und damit war die Zeit für die Entwicklung einer brauchbaren Poliomyelitisvirusvakzine noch nicht gekommen

Die *Formalininaktivierung* die heute praktisch bei der Salkimpfstoffherstellung Verwendung findet, wurde erstmals von *Römer* 1913 versucht. Er inokulierte einem Affen eine formalinbehandelte Virussuspension intrazerebral ohne daß dieser erkrankte Bei einer intrazerebralen Belastungsinfektion mit virulentem Virus 24 Tage später erwies sich das Tier aber nicht geschützt Nach ebenfalls wenig erfolgversprechenden Versuchen von *Abramson* u *Gerber* (73) widmete *Brodie* (86 107 108) der

reichen Ländern der Erde eliminieren könne, was durch die Salkvakzination offenbar nicht gelingt, da nach neuerer Erfahrung die Darminfektion davon kaum beeinflußt wird (67).

Für ein Impfprogramm der Zukunft wird möglicherweise eine Salkvakzination bis zur Erreichung eines ausreichenden Blutantikörperspiegels das Beste sein und danach unter dem Schutze dieser Antikörper eine Vakzination mit lebendem Impfstoff zur Erreichung einer langdauernden soliden Immunität (68). Jedenfalls wird man sich überlegen müssen, ob man nicht die unkontrollierbare stille Feiung, die möglicherweise die durch Salkimpfung erreichte Immunität aufrechterhält, nicht durch eine geplante orale Nachimpfung mit Lebendimpfstoff ersetzen oder ergänzen soll.

Es kann kaum einen Zweifel geben, daß bei der Poliomyelitis *neben der humoralen Immunität eine lokal wirksame Gewebsimmunität* eine Rolle spielt. Diese scheint sich nach *Sabins* (63) Erfahrungen im Darm zu bilden bei der oralen Gabe von Lebendimpfstoff, aber nicht nach Salkvakzineinjektionen. Bis zur Erreichung eines solchen vielleicht noch fernen Zieles einer Sukzessivimpfung mit inaktiviertem und aktivem Poliomyelitisimpfstoff wird man aber die Vorteile, die schon eine alleinige Impfung nach *Salk* bietet, so ausgiebig wie möglich ausnutzen müssen. Über die Dauer des Impfschutzes sind wir ja bei beiden Impfverfahren noch sehr ungenügend informiert, da erst kurzfristige Erfahrungen vorliegen.

Versuche mit inaktivierten Vakzinen

Inaktivierung durch physikalische Verfahren

Vakzinierungsversuche mit inaktivierten Viren sind lange vor den heute gebräuchlichen Salkvakzinen durchgeführt worden, wobei verschiedene physikalische oder chemische Inaktivierungsverfahren erprobt wurden.

Ein bloßes Trocknen von Virussuspensionen aus Rückenmark von Affen über gebranntem Pottasche lieferte zwar eine gut immunisierende Vakzine, die aber noch infektiös war (7, 69). Auch durch Gefriertrocknung wurde nur eine Abschwächung der Virulenz, aber keine volle Inaktivierung erreicht (16, 17). Schon *Römer* (71), *Levaditi* (72) und *Landsteiner* (35) versuchten mit wechselndem Erfolg hitzeinaktivierte Virussuspensionen als Vakzinen. Im allgemeinen wurden Temperaturen zwischen 45 und 55° C für 30 Minuten zur Inaktivierung benutzt. Spätere Überprüfungen (73—76) solcher Impfstoffe ergaben, daß diese Hitzeinaktivierung den größten Teil, wenn nicht alle Antigenität des Virus vernichtet. Ähnliche Ergebnisse erbrachten Versuche mit Ultraviolettbestrahlung. Diese Impfstoffe hatten zwar einen Rest von antigener Kraft erhalten, waren aber doch im Vergleich zu Lebendimpfstoffen nur schwache Antigene. Zu lange und zu intensive Bestrahlung zerstörte die Antigenität völlig, zu kurze ließ noch lebendes Virus zurück (11, 77, 78). Auch hier war die Spanne zwischen Verlust der Infektiosität und Antigenität nur sehr klein. Immerhin sind auch in neuester Zeit neben der Formalininaktivierung Versuchsvakzinen durch UV-Bestrahlung hergestellt und erfolgreich erprobt worden (235—237).

Nicht nachkontrollierte Versuche liegen über die Inaktivierung von Poliomyelitisvirussuspensionen durch Ultraschallbehandlung und Elektronenbeschuß vor (78, 79).

Von diesen fünf praktisch erprobten physikalischen Inaktivierungsverfahren lieferten nur die UV-Bestrahlung und der Elektronenbeschuß inaktivierte Vakzinen mit noch geringer antigener Kraft, doch hatten diese Verfahren keinen wesentlichen Vorteil gegenüber chemischen Methoden.

fachster schon makroskopisch ablesbarer Weise eine quantitative Virus und Antikorpertitration Mit Hilfe der Gewebekultur gelang es auch bald hochgereinigte und konzentrierte Virussuspensionen zu gewinnen und brauchbare Antigene fur die Komplementbindungsreaktion herzustellen Außerdem erwies sich diese Methode zur Isolierung von Poliomyelitisviren aber auch von zahllosen anderen Viren dem Tierversuch uberlegen

Nichts lag naher als diese Methode auch zur Herstellung einer Vakzine heranzuziehen *Salk* der ausgedehnte Erfahrungen mit Grippeimpfstoffen gesammelt hatte (128) benutzte die Gelegenheit zur Herstellung einer trivalenten Gewebekulturvakzine der Poliomyelitisviren die er zunachst erfolgreich an Affen erprobte (125) bevor er dazu uberging freiwillige Versuchspersonen zu impfen (126/127) Verwendet wurden die Typen Mahoney (Typ 1) MEF (Typ 2) und Saukett (Typ 3) die in einem proteinfreien Medium auf Affennierenzellen gezuchtet waren In zahlreichen Experimenten wurden von *Salk* die gunstigsten Herstellungsbedingungen und vor allem die Charakteristik der Formalininaktivierung ermittelt (129 130)

Herstellung und Prufung

Die Herstellung der Salkvakzine laßt sich am einfachsten aus dem beigegebenen Schema (Abb 1) ablesen

Die drei Virustypen werden jeder fur sich in Reinkultur auf trypsinierten *Affennierenzellkulturen* gezuchtet Die Affen deren Nieren fur die Gewebekulturen Verwendung finden mussen klinisch gesund und tuberkulosefrei sein Sie werden nach Entnahme der Nieren pathologisch anatomisch untersucht Die Virustypen mussen durch Neutralisationsteste typenspezifischer Immunseren uberpruft werden Fur die Vakzine durfen nur Virussuspensionen mit Infektionstiter 10 und hoher Verwendung finden Die Inaktivierungsgeschwindigkeit nach Formalinzusatz von etwa 1 4000 ist durch mindestens 3 Meßpunkte zu uberprufen Gewohnlich hat innerhalb von 4—5 Tagen die Viruskonzentration 1 ID_{50}/ccm unterschritten Die Gesamtinaktivierungszeit ist 3 bis 4mal so lang Kurz vor und wahrend des Inaktivierungsprozesses muß der Impfstoff durch bakteriendichte Filter filtriert werden um evtl grobere Konglomerate in denen lebende Viruspartikel eingeschlossen sein konnten zu entfernen Die Ursachen des amerikanischen Impfunglucks werden heute vielfach auf solche groben Partikel mit Viruseinschlussen die sich dem Formalinzugriff entzogen haben zuruckgefuhrt (131) Nach Abschluß der Inaktivierung wird der Formaldehyd durch Natriumbisulfit unwirksam gemacht Danach wird eine Prufung der monovalenten Charge auf Freisein von lebendem Virus durchgefuhrt wobei gegen Ende der Inaktivierungszeit in dreitagigem Abstand je 500 ccm auf Gewebekulturen verimpft werden In Deutschland darf im Gegensatz zu USA eine jetzt als virushaltig befundene trivalente Vakzinecharge nicht mehr nachinaktiviert und als Impfstoff verwendet werden

Der Impfstoff wird ferner in Tierversuchen an Kaninchen Mausen und Meerschweinchen auf *Freisein von Sabin B Virus Choriomeningitisvirus* und *Tuberkelbakterien* untersucht Pilz und Bakterienverunreinigungen werden auf verschiedenartigen Nahrboden ausgeschlossen Jetzt werden die monovalenten Chargen zum trivalenten Impfstoff zusammengegossen Dieser wird 20 Affen intrazerebral in den Thalamus (je 1 0 ccm) verimpft und diese Tiere nach 18tagiger Beobachtungszeit getotet und histologisch nachuntersucht Dieser Affenversuch wird in USA bei mit Cortison vorbehandelten Affen durchgefuhrt da dadurch der Aussagewert dieses Testes besser werden soll (131) Von großter Bedeutung ist ferner daß es einem Hersteller gelingt in laufenden Serien virusfreie Impfstoffchargen zu produzieren weil dadurch eine weitere Garantie fur die gleichbleibende Impfstoffherstellung gegeben ist Erst nach einer luckenlos virusfreien Produktion von mindestens 3 Impfstoffchargen durfen diese in den Handel gebracht werden Das Herstellerwerk hat alle seine Protokolle daruber

Frage der Inaktivierbarkeit des Poliomyelitisvirus durch Formalin eingehendere Studien und entschloß sich schließlich zu Vakzinationsversuchen am Menschen mit einer 10%igen Virussuspension die durch 0 1% Formalin bei 37° C 8—12 Stunden lang inaktiviert worden war Im Jahre 1935 wurden 9000 Personen mit dieser Brodie vakzine geimpft 3 von ihnen erkrankten danach an Poliomyelitis Die bei einigen Geimpften angestellten serologischen Vergleichsuntersuchungen vor und nach Vak zination ergaben z T widersprechende Resultate (108—110) doch wurden von den verschiedenen Untersuchern möglicherweise differente Virusstämme zur Austestung verwendet die evtl serologisch nicht mit dem Vakzinevirus (MV = Typ 2) identisch waren

Trotz dieses Mißerfolgs der *Brodievakzine* wurden die Inaktivierungsversuche mit Formaldehyd in der Folgezeit wohl als die aussichtsreichsten angesehen da hierüber ausgedehnte Studien vorliegen (11 28 29 30 33 87 100 111—113) Nachdem man von der Existenz der drei Typen des Poliomyelitisvirus wußte wurden auf diese Weise auch trivalente Vakzinen (Typ 1 Brunhilde Typ 2 Lansing Typ 3 Leon) her gestellt (114) Dabei zeigte der verwendete Typ-3 Stamm die beste der Typ 1 Stamm aber die geringste antigene Kraft

Die Salkvakzine

Experimentelle Grundlagen

Bis zum Jahre 1952 war eine Vakzineherstellung nur aus infiziertem zentralnervö sem Gewebe möglich gewesen Man hatte sich aus verständlichen Gründen immer wieder gescheut einen aus Gehirn oder Rückenmark von Affen oder Mäusen her gestellten Impfstoff beim Menschen parenteral zu verabreichen Die von *Enders* u Mitarb 1949/1950 beschriebene bereits mit dem Nobelpreis ausgezeichnete *Ent deckung der Gewebezüchtungsmethoden* der drei Poliomyelitisvirustypen brachte hier die entscheidende Wendung (115—118) Die Züchtung der Poliomyelitisviren auf Affennierenzellen Affenhodenzellen menschlichen Embryonalgeweben wie Haut muskel Vorhaut Uterusgewebe Amnion Niere und krebsartigen Zellen wie dem HeLa Zellstamm (Epidermoidzellen eines Cervixkarzinoms) wurde in der Folgezeit *in steigendem* Maße verwendet und erwies sich häufig als besser und zuverlässiger als der kostspielige Affenversuch Die cytopathogene Wirkung der Poliomyelitis viren war mit der lähmungserzeugenden beim Affen vergleichbar Sie stellte ein Merkmal für das Viruswachstum dar Mit dieser Methode konnten exakte quantitative Studien von Viruskonzentrationen und neutralisierenden Poliomyelitisantikörpern durchgeführt werden wobei der Hemmungseffekt eines Serums gegenüber einer bekannten Viruskonzentration in einer Verdünnungsreihe nach der Methode von *Reed* u *Muench* (120) ermittelt wurde Außerdem fand man rein synthetische Nähr medien (121 122) denen man Phenolrot als Indikator für das Entstehen saurer Stoff wechselendprodukte *durch das Gewebewachstum zusetzte* Trat *im* Gewebekultur röhrchen ein Farbumschlag von Gelb nach Rot auf dann war das Gewebe gewachsen blieb dieser aus dann war das Zellsystem durch das sich vermehrende Virus zerstört worden (*Farbumschlagtest* nach *Youngner* [123 124]) Dieser Test erlaubte in ein

dem Prufungsbeamten vorzulegen Eine Wiederholung der Prufung mit Testung der anti genen Kraft der Vakzine findet in Deutschland immer in USA in Stichproben im staatlichen Prufinstitut statt. Einschließlich der Prufung beim Hersteller ist fur den USA Impfstoff eine Prufung von 4,5 l pro Charge auf Gewebekulturen fur Deutschland aber von 6 l vor gesehen Außerdem findet eine chemische Prufung auf freies Formaldehyd und Konservie rungsmittel statt

Die *Prufung auf Wirksamkeit* ist in Ermangelung von Vergleichsmoglichkeiten mit Standardimpfstoffen auf einen Meerschweinchenversuch beschrankt

Von 15 Meerschweinchen wird durch Herzpunktion Blut entnommen und ein Mischserum A hergestellt Danach werden diese Tiere im Abstand von je 7 Tagen 3mal mit 2 ccm fertigem Impfstoff unter die Haut geimpft 14 Tage nach der letzten Impfung wird wieder jedem Tier durch Herzpunktion eine Blutprobe entnommen und dieses Serum B mit dem Serum A in einem Neutralisationstest auf Gewebekulturen verglichen Der Impfstoff gilt als wirksam wenn die Titerbestimmung ergibt daß das Serum A unverdunnt keine Neutralisation von 50 DCP_{m} (dosis cytopathogenica media) zustande brachte wahrend von 6 mit der Serum B Verdunnung 1 4 beimpften Gewebekulturrohrchen mindestens 4 ohne virusbedingte cytho pathogene Veranderungen bleiben Dies bedeutet einen vierfachen Anstieg der neutralisie renden Antikorper

In Deutschland wird den so vorgepruften Impfstoffen unter Aufsicht des Pruf beamten noch als Aktivator Aluminiumhydroxyd zugesetzt bevor diese in den Handel gebracht werden Die Gewahrsdauer fur die Haltbarkeit und Wirksamkeit des Impf stoffes betragt 6 Monate (132) In USA und England erfolgt die Wirksamkeitsprufung an Affen

Durchfuhrung der Impfung

Auch die gunstigste Applikationsart der Impfung war Gegenstand eingehender Untersuchungen von *Salk* (133—143) Noch im Field Trial 1954 (144) dem großen Testversuch der Salkvakzine hat man drei Impfstoffinjektionen von je 1 ccm in Ab standen von 0 1 und 5 Wochen intramuskular verabreicht Spater durchgefuhrte Studien uber die Antikorperreaktion des Organismus auf die Vakzination zeigten daß bei Nichtimmunen erst langere Zeit nach der 2 Impfung im Korper ein Zustand der Hyperreaktivitat nachweisbar ist Er fuhrt bei neuer Antigenzufuhr (3 Impfung) zu einem unerwartet hohen und plotzlichen Antikorperanstieg den man als Booster effekt bezeichnet hat (s Abb 2)

Dieser Boostereffekt findet sich auch regelmaßig dann wenn man schon immune Personen mit Salkvakzine impft Es ist demnach moglich durch Zufuhr von inaktivier tem Virusantigen den gleichen Zustand der Hyperreaktivitat zu erzeugen wie er nach naturlicher Infektion beobachtet wird Die effektive Immunitat wird von *Salk* weniger auf den Antikorperbesitz als auf die Entwicklung einer Sensibilisierung des Organis mus gegenuber Poliomyelitisantigen zuruckgefuhrt (145) Dadurch durfte dieser in der Lage sein in kurzester Zeit ausreichende Antikorper zur Verhinderung der In vasion des Virus ins Zentralnervensystem zu bilden Die Entwicklung dieser Hyper reaktivitat benotigt aber bei vor der Impfung Nichtimmunen mehrere Monate so daß *Salk* auf Grund seiner Erfahrungen empfiehlt die dritte Impfung nicht vor 7 Monaten nach der zweiten vorzunehmen Als gunstigster *Impfplan* gilt heute folgendes

Erste und zweite Impfung mit je 1 ccm *intramuskular* oder *subkutan* moglichst in der poliomyelitisfreien Zeit im Winter und Fruhjahr wobei zwischen erster und

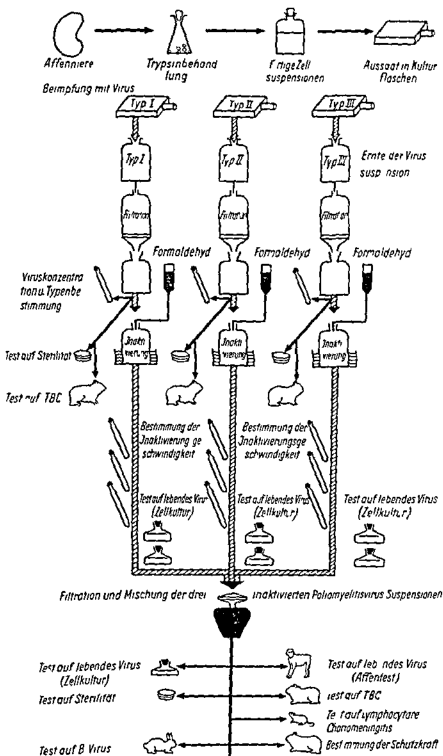


Abb 1 Schema der Herstellung der Salkvakzine

Berichtes und Außerachtlassung der grundlegenden Regel der Statistik, daß nur Vergleichbares verglichen werden darf (152—155). Diese Kritik wurde daher von mehreren Autoren als nicht haltbar zurückgewiesen (156—159).

Plan des Versuches

Zunächst wurden die Gebiete in USA ermittelt, in denen auf Grund der Durchschnittsmorbidität der fünf vorliegenden Jahre mit einem erhöhten Befall an Poliomyelitis gerechnet werden mußte. Ebenso wurden die Altersklassen zum Versuch herangezogen, welche die höchste Morbidität an paralytischer Poliomyelitis aufwiesen. Dies waren die 6- bis 9jährigen Schulkinder. Es wurde nach 2 verschiedenen Plänen untersucht: 1. Nach Beobachtungsgebieten und 2. nach Plazebogebieten.

1. Beobachtungsgebiete. In diesen Gebieten mit zusammen 1080680 Schulkindern des 1.—3. Schuljahres wurden die Impfungen nur bei den Kindern der 2. Klasse durchgeführt, während die Erst- und Drittkläßler als Kontrollen dienten. Dieser Plan hatte den Nachteil, daß es ohne weiteres erkennbar war, wer die Impfung erhalten hatte, so daß bei der Nachbeobachtung vorkommender Erkrankungsfälle sich unbeabsichtigte Beobachtungsfehler einschleichen konnten. Außerdem war die Kontrollgruppe keineswegs in jeder Hinsicht mit den Geimpften gleichzusetzen, denn geimpft wurden ja nur die Kinder, deren Eltern die Impfung erlaubt hatten, und diese stammten durchschnittlich aus sozial gehobeneren Familien, während als Kontrollen wahllos alle Erst- und Drittkläßler dienten.

2. Plazebogebiete. Um in jeder Hinsicht identische Kontrollen zu den Geimpften zu bekommen, wurden weitere Gebiete mit zusammen 791236 Kindern des 1.—3. Schuljahres ausgewählt, in denen die Hälfte der Kinder, deren Eltern die Teilnahme erlaubten, vakziniert, die andere Hälfte scheinvakziniert wurden. Von 2% der am „Field Trial" teilnehmenden Kindern wurden Blutproben vor der Impfung und 2 Wochen nach der dritten Impfung entnommen und in 24 Viruslaboratorien nach einheitlichen Testmethoden ausgewertet. Impfstoff und Plazebosubstanz glichen sich in Farbe und Aussehen völlig, und keiner der Impfärzte wußte, was er jeweils verimpfte. Die den Impfärzten gelieferten Packungen enthielten je 3 Ampullen Impfstoff und 3 Ampullen Plazebosubstanz. Sie wurden in den Klassen und Schulen alternierend bei den Impfwilligen verimpft. Auch die Laboratorien, welche die Serumproben auszuwerten arbeiteten völlig blind, da die Seren nur mit einer Nummer gekennzeichnet waren und die Auswertung dann zentral an einem eigens dafür eingerichteten Auswertungszentrum an der Staatsuniversität in Ann Arbor (Michigan) erfolgte. Die Geimpften und Scheingeimpften sind demnach das eigentliche, statistisch einwandfrei auswertbare Untersuchungsgut, das in jeder Hinsicht (Alter, Schulklasse, Wohnort, Lebensstandard, Durchseuchung, Zahl der verabreichten Injektionen) vergleichbar war. Die *Impfperiode* erstreckte sich vom 26. April bis zum 15. Juni 1954, die nachfolgende *Beobachtungszeit* vom 15. Juni bis 31. Dezember 1954. Jedes in dieser Zeit an Poliomyelitis oder einem ähnlichen Leiden erkrankte Kind wurde virologisch und serologisch genau untersucht und mehrere klinische Kontrollen durch geschulte Physiotherapeuten nach einem Punktsystem durchgeführt, um den Grad der Lähmung möglichst genau festzulegen.

Ergebnisse

Am 12. April 1955, dem 10. Todestag von Präsident *Roosevelt*, wurde das Ergebnis des „Field Trial" bekanntgegeben. Zunächst ergab sich aus den Beobachtungen während der Impfperiode bis zu 9 Wochen nach Beginn der ersten Impfung keinerlei Anhalt, daß durch die Vakzination Impfpoliomyelitis ausgelöst worden ist. Die Zahl der Poliomyelitisfälle in dieser Zeit war bei den rund 200000 Geimpften und eben

zweiter Impfung 4—6 Wochen Zwischenraum bleiben sollten Die dritte Nachimpfung kann dann im November oder Dezember desselben Jahres nach Abklingen der Poliomyelitissaison erfolgen

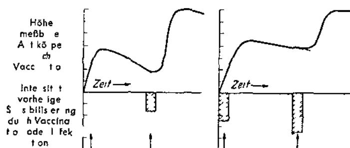


Abb 2 Boostereffekt nach Salkvakzination (nach Salk)

Schon eine einzige Impfung bedeutet aber nach Erfahrungen während einer schweren Typ 1 Epidemie in Massachusetts 1955 einen beträchtlichen Schutz von etwa 60% der bei voller Impfserie auf über 80% ansteigen durfte (*146 147*)

In einigen Ländern so z B in Dänemark hat man sich zu einer *intrakutanen Impfung* entschlossen wobei beträchtliche Impfstoffmengen eingespart werden da man intrakutan nur etwa 0 1 ccm pro Injektion verabreicht

Auch nach intrakutaner Impfung kommt es wie Versuche von *Salk Gard* und *Ørskov* (143 148—151) zeigten zu einer guten Antikörperbildung die aber nicht ganz der nach intramuskulärer Gabe von 1 ccm entspricht Man wird sich daher nur dann zu einer intrakutanen Impfung entschließen wenn man mit geringen Impfstoffmengen eine möglichst große Zahl von Personen *impfen will Die Menge des applizierten Antigens beträgt* bei intrakutaner Impfung nach vollständiger Vakzination mit 3 Dosen 0 3 ccm bei intramuskulärer Gabe aber 3 ccm Nach *Salks* großen Erfahrungen hängt aber der durch die Impfung erreichbare Schutzeffekt wesentlich von der Menge des applizierten Virusantigens ab (145)

Ergebnisse der Impfung

Das Field Trial von 1954 (144)

Es kann kein Zweifel darüber sein daß die von *Roosevelt* gegründete National Foundation for Infantile Paralysis durch die Bereitstellung ungeheurer Forschungsmittel die Entwicklung eines wirksamen *Impfstoffes gegen die Poliomyelitis erst ermöglicht hat Es wurden* dafür 19 Millionen Dollar ausgegeben Mit einem Kostenaufwand von rund 7 5 Millionen Dollar wurde dann im Jahre 1954 ein Großversuch mit der Salkvakzine von ihr finanziert der als vorbildlich und in der Geschichte der Medizin einmalig bezeichnet werden muß Die Poliomyelitis ist ja eine Infektionskrankheit mit einer sehr geringen Morbidität die in Deutschland selbst in der schweren Epidemie 1952 nur eine Erkrankungshäufigkeit von 1 5000 erreichte In USA liegt die Morbidität allerdings etwas höher d h bei 1 3000 bis 1 4000 Um die Wirksamkeit einer Poliomyelitisvakzine statistisch beurteilen zu können mußte daher ein Großversuch in Gebieten mit möglichst hoher Poliomyelitismorbidität angesetzt werden und *dazu eigneten sich* die USA besonders gut

Dieser Großversuch hat sich der wissenschaftlich sicheren und jeder Kritik standhaltenden *Methode des doppelten Blindversuchs* bedient Daher ist das Ergebnis dieses Versuchs die bisher wichtigste und zuverlässigste Erfahrungsquelle für die Beurteilung des Erfolgs der *Poliomyelitisimpfung am Menschen*

Die Kritik die an diesem Versuch durch einen sachverständigen Beirat des Bundesgesundheitsamts im Jahre 1956 geübt wurde beruht teilweise auf ungenügendem Studium des

tan hat daß die Scheingeimpften durch die Geimpften angesteckt und daher erhoht gefahrdet gewesen waren (152—155) Dafur enthalt der Francisbericht keinerlei statistisch verwendbare Argumente (156)

Eine Zusammenstellung der paralytischen Falle in den Plazebogebieten nach Schweregrad der Erkrankung ergab daß *schwere bulbospinale Erkrankungen bei den Scheingeimpften viel haufiger* auftraten und daß von den Geimpften auch in den Beobachtungsgebieten keiner an Poliomyelitis starb wahrend bei den Scheingeimpften und Beobachtungskontrollen 15 Todesfalle (4 + 11) berichtet wurden

Erfolgreiche Virusisolierungen gelangen wahrend des Field Trials" in 63% der paralytischen Erkrankungen dagegen nur in 38 7% der aparalytischen Falle Je schwerer die Erkrankung verlief desto eher wurde auch ein Poliomyelitisvirus isoliert Trotzdem verbleibt ein Rest von 37% der paralytischen Falle ohne Virusisolierung Fast die Halfte dieser Lahmungserkrankungen ließ sich aber noch serologisch als Poliomyelitis erkennen da ein Antikorperanstieg gemessen werden konnte Der Rest war auch serologisch nicht mehr als Poliomyelitis zu klaren Moglicherweise hat es sich bei einem Teil solcher Fälle gar nicht um Poliomyelitiserkrankungen gehandelt

Wegen dieser diagnostischen Unsicherheit wurden die durch Laboratoriumsversuche eindeutig geklarten Poliomyelitisfalle noch getrennt ausgewertet Bei den Plazebokontrollen waren 86 Poliomyelitiserkrankungen eindeutig virologisch serologisch (mindestens 4facher Titeranstieg) geklart worden Nur 18 Falle waren es bei den Geimpften d h daß *Scheingeimpfte 5mal haufiger erkrankten als Geimpfte* Die folgende Tab 2 gibt eine Aufschlusselung dieser klinisch und virologisch serologisch geklarten Poliomyelitisfalle nach klinischen Diagnosen

Tabelle 2 (nach Tabelle 5 a des F B gekurzt)

Klin. Diagnose	Gesamt	Geimpfte	Schein geimpfte	Nicht Geimpfte	Signifikanz hohe
1 Plazebogebiete zus	193	18	86	94	0 001
aparalytisch	32	6	11	15	nicht signifikant
paralytisch	163	12	7[illegible]	79	0 001
Todesfälle	3	—	3	—	—

Eine Bestimmung des Schutzeffekts der Vakzine fur die einzelnen Virustypen ergab fur die Plazebogebiete folgendes Bild

Tabelle 3 (nach Tabelle 6 a des F B gekurzt)

Virustyp	Vakziniert	Scheinvakziniert	Nicht geimpft
Typ I	13 (6)	39 (19)	49 (14)
Typ II	—	6 (3)	9 (3)
Typ III	2 (1)	25 (1[illegible])	27 (8)

Die Zahlen in Klammern geben die Fallzahl pro 100 000 Personen

Danach kamen auf einen Geimpften der mit Typ 1 erkrankte 3 Plazebofalle bei Typ 3 sogar 12 wahrend Typ 2 nie bei einem Geimpften isoliert wurde

Aus einem Vergleich der serologischen Daten und der Virusisolierungen ergab sich daß auch Geimpfte die Antikorper besaßen in einem allerdings sehr kleinen Prozent

so vielen Scheingeimpften praktisch gleich. Es ergab sich demnach keinerlei Hinweis, daß die Vakzine während des Großversuchs noch lebendes Virus enthalten hat oder daß die Vakzinierten lebendes Virus verbreitet hatten (152—155).

Die Untersuchungen von Doppelseren bei 9000 Kindern ergaben eindeutig, daß Antikörper gegen den Typ 1 schlechter gebildet wurden als gegen die Typen 2 und 3. Im übrigen wichen die während des „Field Trial" verwendeten Vakzinechargen bezüglich ihrer antigenen Kraft stark voneinander ab. Dies lag z. T. am Zusatz eines quecksilberhaltigen Konservierungsmittels (Merthiolate), das bei der Lagerung die antigene Kraft der Vakzine zerstörte und später den Vakzinen nicht mehr beigegeben wurde.

Die folgende Tabelle 1 gibt die *Gesamtübersicht über das Ergebnis des Francis-berichts*. Der entscheidende Vergleich ist dabei der zwischen den Geimpften und Scheingeimpften. Alle weiter angeführten Ergebnisse sind aus verschiedenen Gründen nicht vergleichbar. Sie werden im Francisbericht nur der Vollständigkeit wegen mitgeteilt.

Tabelle 1 (Nach Tabelle 2b des F. B.)

Studiengruppe	Gesamtzahl	Alle Erkrankungen		Poliomyelitisfälle						Nicht Polio	
				Alle		paralyt.		aparalyt.			
		Zahl	Rate	Zahl	Rate	Zahl	Rate*	Zahl	Rate	Zahl	Rate*
Alle Gebiete zus.	1 829 916	1013	55	863	47	685	37	178	10	150	8
Plazebogebiete zus.	749 236	428	57	358	48	270	36	88	12	70	9
Vakzinierte	200 745	82	41	57	28	33	16	24	12	25	12
Plazebokontrollen	201 229	162	81	142	71	115	57	27	13	20	10
Nichtgeimpfte	338 778	182	54	157	46	121	36	36	11	25	7
Teilgeimpfte	8 484	2	24	2	24	1	12	1	12	—	—
Beobachtungsgebiete gesamt	1 030 680	585	54	505	47	415	38	90	8	80	7
Vakzinierte	221 998	76	34	56	25	38	17	18	8	20	9
Kontrollen (1. u. 3. Schuljahr)	725 173	439	61	391	54	330	46	61	8	48	6
2. Kl. nicht geimpft	123 605	66	53	54	44	43	35	11	9	12	10
Teilgeimpfte	9 904	4	40	4	40	4	40	—	—	—	—

Rate = Fallzahl auf 100 000

Nach dieser Zusammenstellung traten in den Plazebogebieten *3,5mal soviel paralytische Fälle bei den Scheingeimpften auf als bei den Geimpften*. Von besonderem Interesse ist noch, daß bei den aparalytischen Poliomyelitiden kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen besteht. Da die klinische Diagnosestellung ohne Kenntnis des *Vakzinationsstatus erfolgte, besteht kein Anlaß, diese Unterschiede durch* eine künstliche Selektion zu erklären. Die ermittelten Differenzen bei den Lähmungsfällen sind signifikant ($P < 0{,}001$). Zu diesem Ergebnis kamen auch die Statistiker *Koller* und *Brownlee* trotz gewisser Kritik bei einer nochmaligen Überprüfung des Francisberichtes (159, 160). Die relativ hohe Morbidität der Scheingeimpften gegenüber den Ungeimpften kann sowohl auf eine intensivere Erfassung der Krankheitsfälle bei den impfwilligen Familien wie auch auf soziale Unterschiede zwischen den Impfwilligen und Nichtimpfwilligen zurückgeführt werden. Es besteht keinerlei Anlaß, diesen Unterschied so zu erklären, wie es der Beirat des Bundesgesundheitsamtes ge-

Eine weitere Analyse umfaßte nur die virologisch serologisch bestätigten Fälle. Wieder wurden diese Fälle in spinalparalytische und bulbospinale aufgeteilt. Die Wirksamkeit der Impfung beträgt dann für spinalparalytische 82% in Placebogebieten und 83% in Beobachtungsgebieten, für bulbospinale 91% und 60%.

Schließlich wurde der *Schutzeffekt* bestimmt, der *gegen die einzelnen Typen des Poliomyelitisvirus* ausgeübt wurde. Alle Fälle mit positivem *Virusnachweis* wurden zu dieser Auswertung herangezogen, aber serologische Daten allein nicht als ausreichend angesehen. In Plazebogebieten ergab sich danach ein Schutz gegen Typ 1 von 68%, gegen Typ 2 von 100%, gegen Typ 3 von 92%. Dies entspricht der Erfahrung, daß nach allen im „Field Trial" verwendeten Vakzinechargen Antikörper gegen Typ 1 am schlechtesten gebildet wurden. Es ist nicht möglich, aus diesen Werten einen Einzelwert als Ausdruck der Wirksamkeit für die im „Field Trial" gewonnene Gesamterfahrung anzugeben. Auf Grund der Auswertung in den Beobachtungsgebieten mag man schließen, daß die Vakzine 60—80% gegen Lähmungspoliomyelitis wirksam war, 60% gegen Typ 1, 70—80% gegen Typ 2 und 3. Mehr Vertrauen kann man aber zu den Zahlen haben, die in den Plazebogebieten zusammengebracht wurden. Dort kann man schätzen, daß die Vakzine zu etwa 80% gegen paralytische Poliomyelitis geschützt hat, d. h. sie war 60—70% wirksam gegen Typ 1, 90% und mehr gegen Typ 2 und 3. Die letzteren Schätzungen würden besser gesichert sein, wenn größere Zahlen auswertbar gewesen wären.

Man hat eingewendet, daß der Gesamtschutz kaum 80% sein kann, wenn er gegen Typ 1 nur 60—70% ist, da ja Typ 1-Infektionen sonst über 80% der natürlichen Poliomyelitisfälle ausmachen. In der Versuchszeit wurden aber nur in 57% Typ 1, 13% Typ 2 und 30% Typ 3 bei den Geimpften und Kontrollen isoliert.

Tabelle 4. Schlußtabelle des Francisberichts (Tabelle 10 des F. B.)

Schätzung der Wirksamkeit der Vakzine in verschiedenen Stadien der Analyse

Diagnose	Plazebogebiete: Zahl der Fälle Vakzinierte	Plazebogebiete: Zahl der Fälle Kontrollen	Plazebogebiete: Signifikanz	Plazebogebiete: % Wirksamkeit geschätzt	Plazebogebiete: % Wirksamkeit untere Grenze	Beobachtungsgebiete: Zahl der Fälle Vakzinierte	Beobachtungsgebiete: Zahl der Fälle Kontrollen	Beobachtungsgebiete: Signifikanz	Beobachtungsgebiete: % Wirksamkeit geschätzt	Beobachtungsgebiete: % Wirksamkeit untere Grenze
I Alle Fälle (gemeldet)	82	16[illegible]	0,001	49	36	76	439	0,001	44	3[illegible]
Alle Poliomyelitiden	57	142	0,001	60	49	56	391	0,001	54	32
Alle paralytischen	33	115	0,001	[illegible]	61	35	3[illegible]0	0,001	6[illegible]	51
Aparalytische	[illegible]4	27	n. sign.	—	—	18	61	n. sign.	—	—
II Paralytisch										
spinal	28	70	0,001	60	39	20	199	0,001	66	53
bulbospinal	2	36	0,001	94	81	15	100	0,001	50	19
III Virologisch-serologisch bestätigte Fälle										
spinal	8	45	0,001	82	65	7	127	0,001	83	64
bulbospinal	2	23	0,001	91	68	9	71	0,01	60	23
IV Viruspositive Fälle	1[illegible]	70	0,001	80	65	20	210	0,001	69	56
Typ I	13	3[illegible]	0,001	68	41	14	114	0,001	6[illegible]	33
Typ II	0	6	0,0[illegible]	100	33	[illegible]	34	0,01	80	33
Typ III	2	25	0,001	9[illegible]	72	4	62	0,001	78	47

satz an einer virologisch bestatigten Poliomyelitis erkranken konnten *Der Antikorperbesitz ist demnach keine absolute Garantie gegen eine Erkrankung* was ja auch nicht erwartet werden kann Damit durfen wir aber nicht mit einem 100⁰/₀igen Impferfolg rechnen

Andererseits hatten 67⁰/₀ der Lahmungsfalle von denen das Virus isoliert werden konnte allein gegen das homologe Virus Antikorper gebildet Da nun 20⁰/₀ der vor Beginn des Field Trial" untersuchten Kinder keinerlei Poliomyelitisantikorper besaßen folgt daraus daß 67⁰/₀ der Lahmungsfalle bei diesen 20⁰/₀ zur Beobachtung gekommen waren Von besonderem Interesse ist aber daß von den Vakzinierten bei denen ein Virus isoliert werden konnte 31⁰/₀ ebenfalls nur homologe Antikorper besaßen Diese Patienten hatten demnach auf die Impfung gar keine Antikorper gebildet was sowohl auf schlecht immunisierende Vakzinechargen wie auf ungenugende individuelle Antikorperbildung zuruckgefuhrt werden kann In solchen Fallen ist aber auch kein Schutz zu erwarten

Sowohl bei leichten paralytischen Fallen wie vor allem bei aparalytischen Erkrankungen wurden wahrend des Field Trial besonders in Massachusetts und New York in hohem Prozentsatz Viren isoliert die serologisch nicht mit den drei Poliomyelitisviren verwandt sind und gegen deren Erkrankungen die Vakzine demnach auch nicht schutzen kann Es handelt sich hierbei um die sogenannten Coxsackie und Orphan (ECHO)Viren Wegen der Bedeutung solcher Infektionen seien kurz die Erfahrungen in Massachusetts 1954 angefuhrt

Dort wurden 14 173 Kinder geimpft 14 137 scheingeimpft und 17 565 nicht geimpft Unter diesen wurden 44 Erkrankungen als Poliomyelitis gemeldet Ursprunglich waren 38 dieser 44 Falle als aparalytisch gemeldet worden Nach Untersuchungen durch geschulte Physikotherapeuten fanden sich aber bei vielen leichte Lahmungen und nur noch 6 blieben als aparalytisch registriert Bei 43 dieser 44 Erkrankungen wurden virologische Studien durchgefuhrt Es gelang nur 3 Poliomyelitisviren vom Typ 3 bei drei schweren Lahmungsfallen nachzuweisen Im ubrigen wurden aber 31 sogenannte Orphanviren isoliert

Zusammenfassung der anzunehmenden Wirksamkeit der Vakzine nach dem Francisbericht

Die Wirksamkeit der Vakzine wie sie im Field Trial verwendet wurde kann auf verschiedenen Stufen der Analyse des zur Verfugung stehenden Beobachtungsmaterials beurteilt werden Bei den aparalytischen Fallen ergab sich nie eine signifikante Differenz zwischen Vakzinierten und Kontrollen was wohl mit darauf zurückgefuhrt werden kann daß ein Großteil dieser Erkrankungen gar keine echten Poliomyelitisfalle waren *Wenn man demnach einmal die aparalytischen Falle und die als Nichtpoliomyelitis erkannten aber gemeldeten Falle abzieht dann ergibt sich fur die Plazebogebiete gegen die paralytische Form der Poliomyelitis ein Schutz von 72⁰/₀ in den Beobachtungsgebieten von 62⁰/₀*

Da sich aus den Beobachtungen ergab daß alle Poliomyelitiden die als bulbospinal klassifiziert worden waren klinisch sicherer diagnostizierbar sind und einen hoheren Prozentsatz positiver Virusisolierungen liefern wurden die paralytischen Poliomyelitiden in zwei Gruppen getrennt die spinalparalytischen und die bulbospinalen Fur die Plazebogebiete wurde der *Schutz gegen Spinalparalysen auf 60⁰/₀ und bei bulbospinalen Fallen auf 94⁰/₀ errechnet ein unerwartet gunstiges Ergebnis!* In den Beobachtungsgebieten betrugen die entsprechenden Werte 60⁰/₀ und 50⁰/₀ (Fehler der kleinen Zahl)

Im Jahre 1955 wurden besonders eindrucksvolle Erfahrungen während einer schweren *Poliomyelitisepidemie in Massachusetts* gesammelt die durch den Typ 1 ausgelöst worden war Dort hatten unter dem Eindruck des Impfunglücks 98% der zu impfen den Kinder nur eine einzige Impfstoffinjektion erhalten Die Lähmungsrate bei Geimpften betrug 94 5/100 000 bei den Nichtgeimpften 198/100 000 der Schutzeffekt der einmaligen Impfung errechnet sich danach auf 60%! (146) Im übrigen liegen Vergleichszahlen aus 11 weiteren Staaten der USA für 1955 vor (163) (Siehe Abb 3)

In eindrucksvoller Weise war 1955 erstmals der Impferfolg auch in der Gesamtstatistik von USA nachweisbar Es ergab sich daß die Krankenhausaufnahmen aber auch die gemeldeten Poliomyelitisfälle in der Altersgruppe der zumeist Geimpften den 6 bis 9jährigen deutlich erniedrigt waren (s Abb 4)

Für das Jahr 1956 wurde daraufhin eine Berechnung aufgestellt daß bei einer 80% Durchimpfung der meist gefährdeten Altersgruppen im Jahre 1956 eine Senkung der Gesamtpoliomyelitismorbidität auf 50% des Durchschnittswerts eintreten müsse (164) Genau dies traf auch ein (s Abb 5)

Es muß allerdings betont werden daß alle diese Erfahrungen und Zusammenstellungen für sich allein statistisch den Impferfolg nicht beweisen da es sich nicht um kontrollierte Versuche im Sinne des Plazeboversuchs von 1954 handelt daß sie aber voll im Einklang stehen mit damals gemachten Erfahrungen

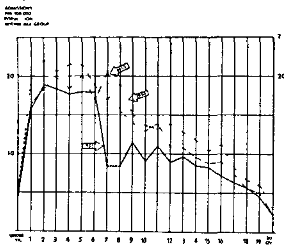


Abb 4 Altersstatistik der Krankenhausaufnahmen an Poliomyelitis im Jahre 1955 im Vergleich zu den Vorjahren 1953 und 1954 in USA (nach van Riper)

Aus anderen Ländern liegen nur spärliche Angaben über die Wirksamkeit der dort verwendeten Vakzine vor Kanada hat in einem vorläufigen Bericht vom Sommer 1956 über eine Wirksamkeit von 85% berichtet (165—167) Dänemark das bereits den Großteil seiner Bevolkerung bis zu 40 Jahren durchgeimpft hat erlebte 1955 nur 7 und bis Dezember 1956 nur 22 Poliomyelitiserkrankungen hat aber noch keine amtlichen Wirksamkeitsschätzungen bekanntgegeben da diese kleinen Zahlen noch keine statistische Auswertung zulassen (168) In England Frankreich Belgien der Schweiz Südafrika Australien Neuseeland Schweden und anderen Ländern sind die Impfaktionen erst in bescheidenem Umfange durchgeführt worden oder meist auch erst vor kurzem in Gang gekommen (169—175)

Ergebnis der bisherigen Impferfahrungen Die Lähmungsform der Poliomyelitis wird durch die Impfung bei Einrechnung aller auch der nicht voll immunisierten Impf

Verdeutschung der Legenden
Admissions per 100 000 population within age group = Krankenhausaufnahmen auf 100 000 der Bevölkerung nach Altersgruppen
under = unter over = über Yr = Jahre age = Alter

Beobachtungen über die Wirksamkeit der Salkvakzine nach dem Field Trial

Das günstige Ergebnis des „Field Trial" war das Startsignal für Massenimpfungen zunächst in USA, aber sehr bald auch in anderen Ländern. Ende April und Anfang *Mai 1955 kamen aber erste Meldungen von Impfpoliomyelitiden aus USA,* die zu einer vorläufigen Suspendierung des Impfprogramms und Überprüfung der Herstellungs- und Prüfungsvorschriften der Vakzine führten. Trotz dieses Impfunglücks, das 204 Opfer, darunter 11 Todesfälle forderte, wurde die Impfaktion in USA nur etwa 6 Wochen unterbrochen. Seither wird in USA und anderen Ländern in steigendem Umfange

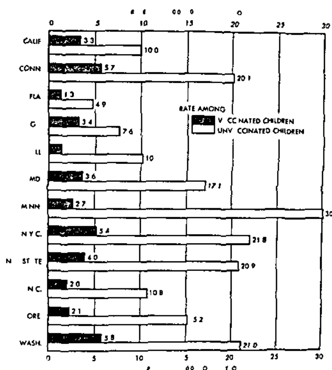


Abb. 3. Vorkommen paralytischer Poliomyelitisfälle bei Geimpften und Nichtgeimpften in 11 Staaten der USA 1955 (Poliomyelitis Surveillance Unit.)

geimpft. Man rechnet heute, daß allein in USA über 100 Millionen Vakzineinjektionen bei rund 45 Millionen Menschen durchgeführt wurden, davon allein im Jahre 1956 70 Millionen (161). Nach dem „Field Trial" wurde zur Überwachung der nun folgenden Impfaktionen eine staatliche Poliomyelitisüberwachungskommission in Atlanta unter Leitung von *Langmuir* eingerichtet, die seither laufende Berichte über die Poliomyelitissituation und die Ergebnisse der Impfaktion veröffentlicht (162).

* Verdeutschung der Legenden:
Rate per 100000 population = Rate pro 100000
rate among = Rate bei
vaccinated children = geimpfte Kinder
unvaccinated children = nichtgeimpfte Kinder

Im Jahre 1955 wurden besonders eindrucksvolle Erfahrungen während einer schweren *Poliomyelitisepidemie in Massachusetts* gesammelt, die durch den Typ 1 ausgelöst worden war. Dort hatten unter dem Eindruck des Impfunglücks 98% der zu impfenden Kinder nur eine einzige Impfstoffinjektion erhalten. Die Lähmungsrate bei Geimpften betrug 94,5/100000, bei den Nichtgeimpften 198/100000, der Schutzeffekt der einmaligen Impfung errechnet sich danach auf 60% (146). Im übrigen liegen Vergleichszahlen aus 11 weiteren Staaten der USA für 1955 vor (163). (Siehe Abb. 3.)

In eindrucksvoller Weise war 1955 erstmals der Impferfolg auch in der Gesamtstatistik von USA nachweisbar. Es ergab sich, daß die Krankenhausaufnahmen, aber auch die gemeldeten Poliomyelitisfälle in der Altersgruppe der zumeist Geimpften, den 6- bis 9jährigen, deutlich erniedrigt waren (s. Abb. 4).

Für das Jahr 1956 wurde daraufhin eine Berechnung aufgestellt, daß bei einer 80% Durchimpfung der meist gefährdeten Altersgruppen im Jahre 1956 eine Senkung der Gesamtpoliomyelitismorbidität auf 50% des Durchschnittswerts eintreten müsse (164). Genau dies traf auch ein (s. Abb. 5).

Es muß allerdings betont werden, daß alle diese Erfahrungen und Zusammenstellungen für sich allein statistisch den Impferfolg nicht beweisen, da es sich nicht um kontrollierte Versuche im Sinne des Plazeboversuchs von 1954 handelt, daß sie aber voll im Einklang stehen mit damals gemachten Erfahrungen.

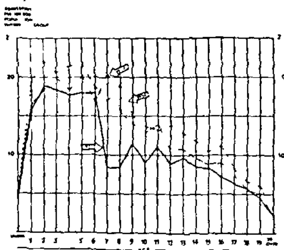


Abb. 4. Altersstatistik der Krankenhausaufnahmen an Poliomyelitis im Jahre 1955 im Vergleich zu den Vorjahren 1953 und 1954 in USA (nach van Riper)

Aus anderen Ländern liegen nur spärliche Angaben über die Wirksamkeit der dort verwendeten Vakzine vor. Kanada hat in einem vorläufigen Bericht vom Sommer 1956 über eine Wirksamkeit von 85% berichtet (165—167). Dänemark, das bereits den Großteil seiner Bevölkerung bis zu 40 Jahren durchgeimpft hat, erlebte 1955 nur 7 und bis Dezember 1956 nur 22 Poliomyelitiserkrankungen, hat aber noch keine amtlichen Wirksamkeitsschätzungen bekanntgegeben, da diese kleinen Zahlen noch keine statistische Auswertung zulassen (168). In England, Frankreich, Belgien, der Schweiz, Südafrika, Australien, Neuseeland, Schweden und anderen Ländern sind die Impfaktionen erst in bescheidenem Umfange durchgeführt worden oder meist auch erst vor kurzem in Gang gekommen (169—175).

Ergebnis der bisherigen Impferfahrungen. Die Lähmungsform der Poliomyelitis wird durch die Impfung bei Einrechnung aller, auch der nicht voll immunisierten Impf-

Verdeutschung der Legenden:
Admissions per 100000 population within age group = Krankenhausaufnahmen auf 100000 der Bevölkerung nach Altersgruppen
under = unter, over = über, Yr. = Jahre, age = Alter

linge in etwa 80% der Falle verhindert Wenn Lahmungsfalle bei Geimpften auftreten so sind sie meistens leichterer Natur Es ist bisher erst ein Todesfall an Poliomyelitis *bei einem 5jahrigen Kinde beobachtet worden* das die zum Erreichen eines optimalen Schutzes notwendigen drei Impfstoffdosen erhalten hat Leider fehlt in diesem Falle sowohl eine autoptische Kontrolle des Zentralnervensystems wie eine Virusisolierung so daß Bedenken bestehen ob es sich wirklich um eine Poliomyelitis gehandelt hat

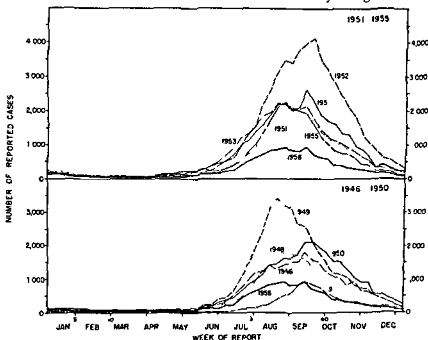


Abb 5 Poliomyelitismorbiditatskurven in USA 1946—1956 (Poliomyelitis Surveillance Unit)*

Nach einer neueren Statistik aus USA (161) wurden bei ausreichend d h mit mindestens drei Impfstoffdosen Vakzinierten 188 Erkrankungen als Poliomyelitis gemeldet von denen aber 154 d h 82% aparalytisch verliefen und nur 34 Lahmungen zeigten Eine Nachuntersuchung dieser 34 Lahmungsfalle ergab noch bestehende Restlahmungen bei 19 9 dieser Patienten werden z Z noch nachgepruft und in 6 Fallen wurde festgestellt daß sie entweder aparalytisch verlaufen oder gar nicht vakziniert worden waren

Tabelle 5 Poliomyelitiserkrankungen bei Patienten mit dreifacher Impfung

Gesamtzahl	188
Aparalytisch	154
Paralytisch	34
davon mit Restlahmung	19

Bei 16 der 19 sicheren und nachgepruften paralytischen Falle wurden Virusuntersuchungen durchgefuhrt Dabei wurde bei 7 der Typ 1 des Poliomyelitisvirus aus dem Stuhl isoliert Bei 2 fanden sich andere Viren darunter ein Coxsackie B 4 Stamm und bei 3 weiteren blieben die Stuhluntersuchungen negativ Von den restlichen 4 liegen die Untersuchungsergebnisse noch nicht vor

* Verdeutschung der Legenden
Number of reported cases = Zahl der gemeldeten Falle
Week of report = Berichtswoche
Ebenso sind die Monte entsprechend zu verdeutschen

Es ist nach allem Gesagten kein Zweifel daß auch bei optimal vakzinierten Personen selbst solchen mit hohen Antikörpern Poliomyelitiserkrankungen vorkommen können d h der Impfschutz erreicht nicht 100% Wir selbst haben zusammen mit *Southoff* eine Patientin nachuntersuchen können die im Sommer 1956 an einer schweren bulbospinalen Poliomyelitis erkrankte obwohl sie im Jahre 1955 2 Injektionen der damaligen Behringwerkvakzine erhalten hatte Es konnte ein Typ 1 des Poliomyelitisvirus isoliert werden und im Serum fanden sich hohe Antikörpertiter gegen alle drei Typen des Poliomyelitisvirus

Bemerkenswert ist daß aparalytische Verlaufsformen der Poliomyelitis die unter dem Bilde der abakteriellen Meningitis in Erscheinung treten von der Impfung nicht oder kaum beeinflußt werden.

Das Impfunglück in USA

Im April Mai 1955 erkrankten insgesamt 204 Personen und zwar 79 Impflinge 105 Angehörige in den Familien der Geimpften und 20 weitere Kontaktpersonen ³/₄ der Fälle (158) verliefen paralytisch und 11 Todesfälle waren zu beklagen Besonders betroffen war der Staat Idaho (176 177 181 166) In einer amtlichen Untersuchung wurde durch den Surgeon General *Scheele* (178) den *Ursachen des Impfunglücks* nachgegangen die in einer ungenügenden Prüfungsvorschrift gefunden wurden Daraufhin stellte Mrs *Hobby* die Staatssekretärin im Departement of Health Education and Welfare des Public Health Service von USA ihr Amt zur Verfügung der amerikanische Staat übernahm die Befriedigung der Schadenersatzansprüche der Opfer des Impfunglücks In der Folgezeit wurde mehrfach die Prüfungs und Herstellungsvorschrift für den Impfstoff verschärft ohne daß aber das Impfprogramm länger als 6 Wochen unterbrochen wurde (179 180) Seither sind bei genauer Überwachung der inzwischen durchgeführten Impfungen keine sicheren Fälle von Impfpoliomyelitis mehr beobachtet worden

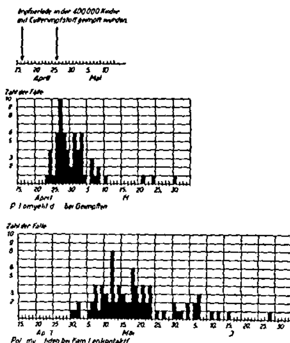


Abb 6 Graphische Darstellung des Impfunglücks in USA (Nach Langmuir)

Die damaligen Impfpoliomyelitiden zeichneten sich durch besondere epidemiologische Eigentumlichkeiten aus die sie leicht als solche erkennbar machten Die Impflinge erkrankten gehauft in den ersten 4—11 Tagen nach der Injektion des virushaltigen Cutterimpfstoffs die Kontaktpersonen nach 2 Inkubationszeiten Außerdem traten die Erkrankungen im Zusammenhang mit einzelnen Impfstoffchargen gehauft auf und es fand sich in 78% der Falle die Lahmung zuerst am geimpften Glied Da die meisten Impfstoffinjektionen mit Cuttervakzine am Arm vorgenommen wurden er gab sich eine Umkehr des normalen Verhaltnisses der Arm zu Bein Lahmungen Eine zeitliche Zusammenstellung des Impfunglucks findet sich in Abbildung 6

Folgen des Impfunglucks

Durch das Impfungluck wurde eine *Überprufung der Herstellungs und Prufungs vorschrift* eingeleitet Das Kernproblem ist die einwandfreie Inaktivierung des leben den *Virus durch Formalin*

Auf die Gefahr daß durch die Formalineinwirkung die oft zu einer sichtbaren Trubung der Virussuspension fuhrt grobere Eiweißkonglomerate gebildet werden in denen Viruspar tikel uberleben konnen wurde schon hingewiesen (179) Daher wird jetzt kurz vor und wahrend des Inaktivierungsprozesses eine Filtration durchgefuhrt Die Annahme von *Salk* (129) daß der *Inaktivierungsprozeß einer Reaktion erster Ordnung entspricht d h eine gerade Linie* bildet wenn der Logarithmus der Viruskonzentration gegen die Zeit aufgetragen wird konnte nicht von allen Nachuntersuchern bestatigt werden *Gard* (181 182) der allerdings unter etwas anderen Bedingungen inaktiviert als *Salk* fand daß der Inaktivierungsverlauf einer Exponentialfunktion der Formel $\log y = a - c \log t$ folgt wenn y die bleibende Virus aktivitat a und c Konstanten und t die Inaktivierungszeit bezeichnen Seine Inaktivierungs kurven verlaufen asymptotisch zur Zeitachse Die *Gard*sche Beobachtung konnte von zahl reichen Nachuntersuchern nicht in gleicher Weise bestatigt werden Die Schwierigkeit der exakten Untersuchung des Inaktivierungsverlaufs besteht in der praktischen Unmoglichkeit, weit in den Bereich unterhalb von einer dosis cytopathogenica media pro ccm untersuchen zu konnen da jetzt die Untersuchungsmenge logarithmisch gesteigert werden muß Es besteht heute aber kaum ein Zweifel daß *von Magnus* und *Haas* recht haben wenn sie feststellen daß man aus der Inaktivierungskurve keine Sicherheit berechnen kann wie *Gard* dies versuchte (184 158) Selbstverstandlich wird man aber dafur sorgen daß die Bedingungen der Inaktivierung fur die verschiedenen Chargen so konstant wie moglich ge halten werden um reproduzierbare Inaktivierungsverlaufe zu erreichen.

Die entscheidende Bedeutung fur die Sicherheit und Unschadlichkeit der Polio myelitisimpfstoffe kommt demnach ausschließlich den abschließenden *Sicherheits prufungen* zu die ebenfalls nach dem Impfungluck erheblich verscharft wurden da es mehrfach gelang aus Vakzinechargen vom Fruhjahr 1955 noch lebende Polio myelitisviren nachzuweisen (185—187) und verschiedene Hersteller Schwierigkeiten bei der Gewinnung sicher inaktivierter Vakzine hatten (188 181 182) Der nach dem Impfungluck in USA herausgegebene *Scheelebericht* (178) hat zum erstenmal die Große der in einer Sicherheitsprufung zu untersuchenden Stichprobe in ihrer Bedeu tung fur die Beurteilung der Unschadlichkeit einer Impfstoffcharge erkannt Dies gilt selbstverstandlich nicht nur fur die Poliomyelitisimpfstoffe sondern fur alle Impf stoffe bei deren *Herstellung die Abtotung lebender Bakterien oder Viren* erfolgt Wenn wir annehmen daß jedes die Inaktivierung uberlebende Virusteilchen in der Lage ist einen nicht immunen Impfling zu infizieren so kann theoretisch schon ein

einzelnes Virus das vielleicht in einer Impfstoffcharge von 50 l enthalten ist mog licherweise unter den 50000 Personen die mit dieser Vakzine geimpft werden kon nen eine Impfpoliomyelitis verursachen Dieses eine Virusteilchen laßt sich aber nur dann mit Sicherheit nachweisen wenn der ganze Impfstoff in der Prufung verbraucht wird Prufen wir nur die halbe Menge (25 l) dann ist die Wahrscheinlichkeit daß wir dieses eine Virusteilchen finden nur 50% bei noch geringeren Prufmengen wird sie naturlich noch geringer sein Man weiß nichts Sicheres daruber welche Virus menge benotigt wird um einen Menschen zu infizieren zu konnen und darf wohl auch ein einziges lebendes Virusteilchen nicht fur harmlos halten Nach schon erwahnten Untersuchungen von *Koprowski* (189) mit abgeschwachten Stammen konnen bei Schulkindern 2 auf Dulbeccoplatten plaquebildende Einheiten zu einer Darminfektion ausreichen Unsere Sicherheitsteste mussen daher versagen wenn es sich darum han delt einzelne Virusteilchen in großen Chargenvolumina aufzufinden. Sie gewinnen allerdings dann an Aussagewert wenn etwa 5 Teilchen pro Liter nachzuweisen sind Die meisten Sicherheitsberechnungen basieren auf dieser Annahme Fur diesen Fall verburgt allerdings die Prufung von 4 l wie es die amerikanische Prufung vorschreibt und noch mehr die von 6 l wie sie in der deutschen vorgesehen ist einen hohen Sicherheitsgrad

Tabelle 6 Abhängigkeit der Prufsicherheit von der Stichprobengröße (nach Haas)

Stichproben volumen ccm	Partikel n/50 000 ccm					
	1	5	10	50	100	250
100	0 998	0 99004	0 98018	0 90475	0 81857	0 60673
1000	0 98	0 9039[illegible]	0 8170	0 3[illegible]417	0 13 [illegible]6[illegible]	0 0064050
3000	0 94	0 73390	0 53862	0 045331	0 0020549	0 000000191411
4500	0 91	0 6[illegible]403	0 3894[illegible]	0 0089551	0 000080194	0 000000000057591
6000	0 88	0 5[illegible]73	0 27850	0 0016[illegible]546	0 00000 [illegible]300[illegible]	0 0000000000000160916

Alle derzeit ublichen und alle auch in der Zukunft denkbaren Prufungsmethoden konnen immer nur eine relative und nie eine absolute Sicherheit bieten Allein die Tatsache daß man eben immer nur eine Stichprobe untersuchen kann macht jede Unschadlichkeitsprufung zu einem wahrscheinlichkeitstheoretischen Problem Es ist daher unbillig eine „absolute Sicherheit und Unschadlichkeit zu verlangen die eben nur dann erreichbar ist wenn man den gesamten produzierten Impfstoff in der Prufung verbraucht (190—193 158)

Wirkungsweise der Schutzimpfung und Dauer des Impfschutzes

Das Verstandnis der Wirkung der Poliomyelitisschutzimpfung setzt eigentlich eine klare Einsicht in die pathogenetischen Vorgange bei der Infektion voraus Leider

besitzen wir eine solche noch nicht und hervorragende Forscher auf diesem Gebiete beharren noch immer mit jeweils guten Grunden auf sich stark widersprechenden Vorstellungen uber die mutmaßlichen Wege auf denen sich das Virus seinen Zugang zum Zentralnervensystem bahnt (201—204) Genauere Untersuchungen uber die Eintrittspforten des Virus seine extraneuralen Vermehrungsorte und die Hodogenese der Poliomyelitisinfektion sind fast ausschließlich bei Versuchstieren meist Affen moglich Man sollte sich aber immer erinnern daß ein Ruckschluß vom Tierversuch auf den Menschen nur mit Vorbehalt moglich ist Gerade der Affenversuch hat jahr zehntelang die Poliomyelitisforschung in die Irre geleitet als man die schon von *Wickman* (205) 1907 auf Grund von klinischen Beobachtungen geforderte Phase der Allgemeininfektion zu Beginn der Erkrankung leugnete und die Lehre von der Neuro probasie experimentell unterbaut wurde Wir werden uns demnach zu fragen haben was uns die praktische Erfahrung mit der Schutzimpfung beim Menschen zu diesen Fragen lehrt Hierbei mussen wir uns daran erinnern daß zwar die Lahmungspolio myelitis durch die Impfung vermindert daß aber die aparalytische Verlaufsform kaum beeinflußt wird

Man muß hierzu allerdings bemerken daß Medizinalstatistiken uber aparalytische Poliomyelitiden ohne serologisch virologische Studien nicht brauchbar sind Es sollte bei der Veroffentlichung solcher Statistiken gleichzeitig mitgeteilt werden daß man damit z B das Verhaltnis der paralytischen in sehr hohem Prozentsatz sicher durch die Poliomyelitisviren bedingten Krankheitsbilder zu den in der gleichen saisonalen Haufung beobachteten abakteriellen Meningitiden bestimmen will Dabei muß man sich bewußt sein daß regionar und zeitlich ein ganz verschiedener Prozentsatz dieser dann als aparalytische Poliomyelitis gemeldeten Erkrankungen wirklich durch Polio myelitisviren verursacht wird So konnten wir 1955 nur 42% und 1956 nur 50% der abakteriellen Meningitiden mit der Komplementbindungsreaktion als Poliomyelitis erkennen aber 90% der paralytischen Erkrankungen in den gleichen Jahren

In USA ist die atiologische Aufklarung solcher abakterieller ZNS Erkrankungen durch die große Zahl der dort vorhandenen leistungsfahigen Viruslaboratorien routine maßig moglich Daher durfen wir den dort gesammelten Erfahrungen unser beson deres Vertrauen schenken Es hat sich schon wahrend des Field Trial 1954 (144) aber auch in den beiden folgenden Jahren (161 162) herausgestellt daß auch die atiologisch als Poliomyelitis geklarten abakteriellen Meningitiden nicht nennenswert durch die Impfung beeinflußt werden Dies beeintrachtigt die praktische Bedeutung der Impfung zwar wenig da die aparalytischen Erkrankungen je stets gutartig ver laufen Interessant wird diese Beobachtung aber wenn wir uns uber die Wirkungs weise der Schutzimpfung Rechnung zu geben versuchen Sie spitzt sich in der Frage zu Warum wird die poliomyelitisch bedingte meningeale Reizung kaum durch die Impfung beeinflußt die paralytische Erkrankung aber sehr stark?

Man konnte annehmen daß es sich um ein quantitatives Problem handelt und daß die im *Blut kreisenden* Antikorper bei den Geimpften das Virus teilweise binden so daß nur eine geringe Virusdosis das Zentralnervensystem erreicht Dagegen sprechen aber experi mentelle Befunde bei Virustitrationen an Tieren die zeigen daß bei Verimpfung von Grenz dosen die Zahl der Erkrankungen zwar abnimmt die Art des entstehenden Krankheits bildes aber nicht beeinflußt wird Noch eindrucksvoller durfte aber die Erfahrung wahrend des Impfunglucks sein wo durch nur sehr schwierig nachweisbare Virusspuren in der Cutter vakzine 3/4 der danach aufgetretenen Erkrankungen paralytisch verliefen (162)

Man kann diese Beobachtung nur so deuten daß der durch die Vakzination wirksam werdende immunologische Sperrmechanismus die Entstehung der poliomyelitischen Allgemeininfektion bis zur Entwicklung der Meningitis wenig beeinflußt die sich daran anschließende Organerkrankung des ZNS in deren Gefolge die Paralysen auftreten aber entscheidend hemmt Es kann kein Zweifel sein daß dabei der Antikorper

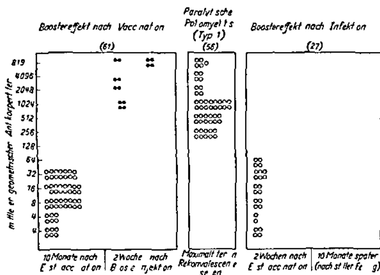


Abb 7 Antikorperreaktion nach Salkvakzination und naturlicher Infektion (Nach Salk)

eine wichtige Rolle spielt Auch der passiv ubertragene Antikorper erschwert dem Virus das Vordringen ins Zentralnervensystem obwohl unter seinem Schutz eine naturliche oder experimentelle Infektion des Darmkanals in ihrem Ablauf kaum beeinflußt wird und es zur Ausbildung einer kraftigen aktiven Immunitat kommt (206) Aber Antikorperbesitz ist allein noch keine sichere Garantie gegen paralytische Erkrankung So erkennt neuerdings *Salk* dem nachweisbaren Antikorper gar nicht mehr den entscheidenden Wert fur den Immunitatsnachweis zu (140 145)

Als man sich um die tierexperimentelle Vorprufung der Salkvakzine bemuhte wurde von *Howe* (207) die Beobachtung gemacht, daß bei mit Salkvakzine immunisierten Schimpansen nach experimenteller Nachinfektion nicht nur ein Lahmungsschutz nachweisbar war sondern auch die Darminfektion teilweise ausblieb bzw die Virusausscheidungszeit im Stuhl stark verkurzt wurde *Bodian* (208) hat daraufhin die Vermutung ausgesprochen daß es einmal moglich werden konnte die Poliomyelitisviren aus einer gut durchimmunisierten Bevolkerung ganz zu vertreiben wie dies ja fur ganze Kontinente bei den Pocken gelang Die praktischen Erfahrungen haben diese Annahme bisher nicht bestatigen konnen (63 67) da kein Einfluß auf die Ausbreitung inapparenter Infektionen durch Vakzinierte im Vergleich zu Nichtgeimpften gefunden werden konnte Man wird sich aber fragen mussen ob eine solche vollige Verdrangung der Poliomyelitisviren durch die Vakzination uberhaupt wunschenswert wäre Es scheint uns derzeit wichtiger daß die latente Durchseuchung als Impfer wider Willen den durch die Impfung einmal erreichten relativen Lahmungsschutz durch stille Feiung verstarkt Hier konnte eine Nachimpfung mit Lebendvakzine vielleicht ihren Platz finden

Über *die Dauer* des durch die Salkimpfung erreichbaren Impfschutzes zu diskutieren ist wenig sinnvoll solange keine Erfahrungen darüber vorliegen und weil wir wissen daß Geimpfte den latent durchseuchenden Infektionen ebenso ausgesetzt sind wie Nichtgeimpfte Eines ist sicher Durch die Salkvakzine kann man einen ebenso hohen Antikorperspiegel beim Menschen erreichen wie nach naturlicher Infektion

Komplikationen

Ganz allgemein wird bestatigt daß Impfreaktionen nach Poliomyelitisschutzimpfung nur selten zur Beobachtung kommen (144 173 194 195) Selbstverstandlich findet man nach Impfungen wenn sie einmal in die Millionen gehen auch Erkrankungen die nur einen zufalligen aber keinen ursachlichen Zusammenhang mit der Impfung haben durften Naturgemaß sind auch zur Frage der Schadigung durch Poliomyelitisschutzimpfung die Erfahrungen aus USA am eingehendsten (161) Dort wurde besonders auf neurologische allergische und hamatologische Erkrankungen geachtet Unter etwa 90 Millionen Impfungen wurden 15 Erkrankungen des ZNS beobachtet die innerhalb von 24 Stunden bis 24 Tagen nach der Impfung auftraten darunter 1 Todesfall bei dem autoptisch lediglich ein Hirnodem gefunden wurde 2 Myelitiden und 2 Enzephalitiden sowie mehrere leichte Erkrankungen wie Meningismus Fieberkrampfe Labyrinthitis und Herpes zoster Wegen des stark wechselnden klinischen Bildes dieser Falle scheint zunachst kein Anlaß zu bestehen diese seltenen Ereignisse ursachlich mit der Impfung in Zusammenhang zu bringen doch wird man weiterhin sorgfaltig auf das Auftreten solcher zentralnervoser Erkrankungen bei Geimpften achten mussen Man wird zu bedenken haben daß fur eine Beurteilung dieser Frage nur wahrend des Großversuchs 1954 eine Vergleichsgruppe in den Scheingeimpften zur Verfugung stand Damals waren bei rund 200000 Geimpften in 9 Fallen meist leichte Erkrankungen des ZNS gesehen worden bei den Scheingeimpften 13 (144) Über eine wohl anaphylaktisch (allergisch) ausgeloste letale Landrysche Paralyse bei einem 4¹/₂jahrigen Madchen 2 Tage nach 2 Poliomyelitisschutzimpfung wurde aus der Schweiz berichtet (300)

Leichte fieberhafte Reaktionen z T mit Abgeschlagenheit Gliederschmerzen Kopfweh kommen ebenso vor wie harmlose lokale Schwellungen und Schmerzen sowie Schweregefuhl im geimpften Glied Lokale und generalisierte allergische Erkrankungen meist urtikariellen Charakters werden ebenfalls selten nach der Impfung beobachtet Sie mogen z T auf dem Zusatz von Penicillin zu einigen Inpfstoffchargen beruhen (196 197) Nierenerkrankungen etwa als Folge einer Sensibilisierung gegenuber Affennierenantigen wurden unseres Wissens nicht gesehen (198) Es ergab sich auch kein Anhalt daß hamatologische Erkrankungen z B durch Sensibilisierung durch den Rh Faktor auftreten Diesbezugliche serologische Studien mit empfindlichsten Testmethoden bei mehrfach Geimpften zeigten keine Spur von Rh Antigenen in der Salkvakzine oder von Sensibilisierung von Versuchspersonen durch die Vakzine (199 200)

Im *Rahmen der Besprechung* von Impfkomplikationen wird noch uber die neuesten Beobachtungen aus USA zu berichten sein die der Frage des Vorkommens von Impfpoliomyelitiden nach dem Impfungluck gewidmet waren Im Jahre 1956 wurden in USA 70 Millionen Impfungen wahrend des ganzen Jahres also auch in der Poliomyelitissaison durchgefuhrt Innerhalb von 30 Tagen nach der Impfung wurden 500 Poliomyelitisfalle beobachtet von denen 229 paralytisch verliefen In diese Zahl sind

die Fälle der Chikagoer Epidemie nicht mit eingerechnet. Eine Aufschlüsselung dieser Lähmungsfälle nach verabreichten Vakzinechargen ergab keinen Anhalt, daß auf einzelne Chargen eine auffallende Häufung solcher Erkrankungen fiel. 53% der Fälle waren in den ersten 1—15 Tagen und 47% in der Zeit von 15—30 Tagen nach der Impfung aufgetreten, während im Gegensatz dazu 88% der Cutterimpfunglücksfälle in den ersten 4—11 Tagen beobachtet worden waren. Unter den 229 Lähmungsfällen hatten 186 Spinalparalysen. Von diesen war bei 150 der Injektionsort der Vakzine bekannt. 31 dieser Poliomyelitiserkrankungen zeigten den Lähmungsbeginn entweder im geimpften oder kontralateralen Glied. Von diesen 31 trat die Lähmung in 21 Fällen (68%) nur im geimpften Glied in Erscheinung, während sie in nur 6 Fällen allein im kontralateralen Glied beobachtet wurde. In 4 Fällen waren beide Gliedmaßen gleichzeitig erkrankt. Diese 21 auf das Vorliegen einer Impfpoliomyelitis verdächtigen Fälle verteilten sich auf 19 verschiedene Vakzinechargen verschiedener Firmen. Vergleichsweise wurde eine Gruppe von 905 Erkrankungsfällen untersucht, deren Beginn später als 30 Tage nach der Impfstoffinjektion lag, und auch hier fanden *sich 13 mit Erkrankungsbeginn im injizierten Glied und nur 6 mit ersten Lähmungen* im kontralateralen Glied, d. h. auch in dieser Gruppe waren mehr Lähmungen am geimpften Glied aufgetreten, obwohl das Intervall zur Impfung zum größten Teil über 60 Tage betrug. Es kann nicht sicher geschlossen werden, daß es sich wirklich um vereinzelte Impfpoliomyelitiden gehandelt hat. Sollte es sich aber in einzelnen Fällen doch um echte Impfpoliomyelitiden gehandelt haben, dann hat die Vakzine weniger als einmal unter einer Million Impfungen einen solchen Fall verursacht.

Es könnte sich aber ebensogut auch nur um einen provozierenden Effekt der Impfung auf eine schon natürlicherweise erworbene Infektion handeln, wie dies von der Diphtherie- und Keuchhustenschutzimpfung schon lange bekannt ist (214—217). Wir müssen, wie wir sehen konnten, trotz der vielen Millionen Impfungen, die bereits durchgeführt wurden, noch weitere Erfahrungen abwarten, um diese wichtige Frage klären zu können. Falls es sich überhaupt um Impfpoliomyelitiden gehandelt hat, treten sie zahlenmäßig so extrem selten in Erscheinung, daß der tatsächliche Effekt der Impfung, nämlich die Verhütung von 75 bis 80% der paralytischen Fälle, davon in keiner Weise beeinträchtigt wird.

Indikation und Gegenindikation

Indikation

Die bevorzugt zu impfenden Altersklassen ergeben sich aus der Altersstatistik der Poliomyelitismorbidität der einzelnen Länder. Für das Bundesgebiet Deutschland liegt eine solche Aufstellung vom Bundesgesundheitsamt für 1954 (209) vor (siehe Abbildung 8).

Es ist keineswegs nötig, wenngleich aufschlußreich, die kostspieligen Untersuchungen über das Vorkommen neutralisierender Antikörper in verschiedenen Altersstufen durchzuführen. Für Deutschland haben wir aber auch schon solche Unterlagen (210 bis 212) (s. Abb. 9).

Es ist wohl selbstverständlich, daß man die *Impfung in den gefährdetsten Altersklassen* beginnen wird. Für Deutschland sind das die 2- bis 3jährigen. Da bei uns die Poliomyelitis aber ebenso wie in anderen Ländern bei älteren Kindern und vor allem bei jugendlichen Erwachsenen klinisch schwerer verläuft und mehr Todesopfer

fordert, sollte man sobald wie möglich auch diese Personenkreise in ein Impfprogramm mit einbeziehen. Erst wenn einmal die ganze Bevölkerung gut durchimmunisiert ist, wird die Impfung am vorteilhaftesten im Säuglingsalter, beginnend mit dem 4. Lebensmonat, erfolgen.

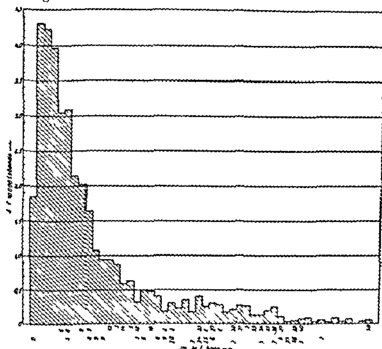


Abb. 8. Altersstatistik der Poliomyelitismorbidität für das Bundesgebiet 1954 (nach Anders)

Impfung von Antikörperträgern

Personen jeder Altersstufe können nach dem angegebenen Impfplan (s. Abschnitt über Durchführung der Impfung) immunisiert werden. Da die Poliomyelitis zweimal beim gleichen Patienten vorkommen kann, weil es verschiedene Virustypen gibt, sollte man nicht zögern, selbst Personen, die schon einmal eine sichere oder fragliche Poliomyelitis durchmachten, zu impfen. Steht durch Voruntersuchungen fest, daß jemand bereits Antikörper gegen einen oder mehrere Poliomyelitisvirustypen besitzt, dann ist, falls gegen alle drei Typen Immunkörper vorhanden sind, eine Impfung zwar nicht nötig, doch wird sie kaum schaden können, da die Antikörpertiter dadurch weiter gesteigert werden. Es genügt hier aber eine einzige Impfung, die als „Boosterinjektion" wirkt. Sind nur gegen einen oder zwei Typen Antikörper vorhanden, dann wird man trotz der zweifellos bestehenden beträchtlichen *Kreuzimmunität* zwischen den Poliomyelitisvirustypen zu einer Impfung raten. Wegen des oft sehr schweren Verlaufs der Poliomyelitis bei *jugendlichen Erwachsenen wird man die Impfung bis etwa zum 40.* Lebensjahr in vollem Umfang, d. h. mit drei Injektionen durchführen. Selbstverständlich kann man auch noch ältere Personen impfen, doch ist das Erkrankungsrisiko nach 40 Lebensjahren minimal. Krankenpflegepersonal von Infektionsabteilungen wird man möglichst vor Dienstantritt voll immunisieren.

Genaue Beobachtungen über die Poliomyelitisepidemiologie in verschiedensten Gebieten der Erde haben das paradox erscheinende Ergebnis gehabt, daß in tropischen und subtropischen Ländern mit niederem Lebensstandard die Poliomyelitis als Krankheit kaum oder nur wenig bekannt ist, obwohl alle drei Virustypen stark verbreitet sind und die Menschen sich schon in frühester Jugend damit infizieren (?13). Bei diesen Bevölkerungen kommt es zu einem raschen Übergang der diaplazentar von der Mutter übertragenen passiven Immunität in einen aktiven durch stille Feiung erworbenen Schutz.

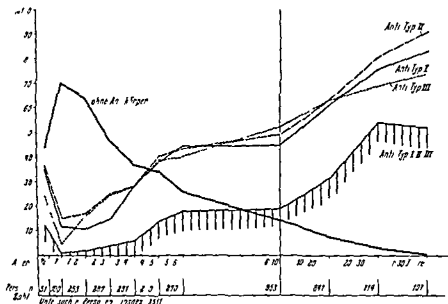


Abb. 9. Neutralisierende Antikörper gegen die drei Poliomyelitisvirustypen in Niedersachsen (nach Wohlrab und Hopken)

Wir sollten mit der Poliomyelitisschutzimpfung dasselbe zu erreichen suchen, was die Natur unter den primitiven Lebensbedingungen der Tropen erreicht: die künstlich durch die Impfung gesetzte Frühimmunisierung, die dann evtl. durch nachfolgende natürliche Reinfektionen im Laufe des Lebens verstärkt wird. Um dieses Ziel zu erreichen, müßten Massenimpfungen durchgeführt werden, denen man in Deutschland allerdings von amtlicher Seite entgegengetreten ist (152—155).

Gegenindikationen

Gegenindikationen wider die Impfung dürften fieberhafte Erkrankungen, Vorkommen von Poliomyelitiserkrankungen in der Familie des zu Impfenden und eine weniger als 4 Wochen zurückliegende Pocken-, Diphtherie- oder Keuchhustenschutzimpfung sein. In Epidemiezeiten sollte man Impfungen möglichst vermeiden, weil dadurch unübersichtliche Verhältnisse eintreten könnten, daß Kinder im Inkubationsstadium der Poliomyelitisinfektion geimpft werden. Bis zum Eintritt des Lähmungsschutzes nach der Impfung vergehen 14 Tage bis 3 Wochen. Es läßt sich dann nicht übersehen, ob hier eine natürlicherweise erworbene oder eine Impfpoliomyelitis vorliegt. Dies sollte man in Deutschland unter den gegebenen Verhältnissen besonders beachten. In USA

aber auch in Frankreich und anderen Ländern hat man diese Bedenken fallenlassen und in Epidemien geimpft. Allerdings ließ sich bisher nicht eindeutig übersehen, in welcher Weise die Epidemie (z. B. in Chikago 1956 [161] und Hawai 1955 [218]) durch die Impfaktion beeinflußt wurde.

Die Entwicklung der Poliomyelitisschutzimpfung in Deutschland

Über die Entwicklung der Poliomyelitisschutzimpfung in Deutschland zu berichten ist eine undankbare Aufgabe, denn nach hoffnungsvollem Beginn, in dem Deutschland mit an der Spitze der europäischen Nationen stand, kam es zu einer Impfstoffsperre, die 1½ Jahre lang die Impfstoffproduktion verhinderte. Schon 1954, als in USA der Großversuch zur Prüfung der Salkvakzine lief, hatte *Haas* in den Behringwerken mit der Herstellung eines deutschen Poliomyelitisimpfstoffes nach *Salk* begonnen, dem Aluminiumhydroxyd als Adjuvans beigegeben wurde. Aluminiumhydroxyd hat nach Tierversuchen einen günstigen Effekt auf die erreichbare Immunität (219, 220) (s. auch Abb. 10).

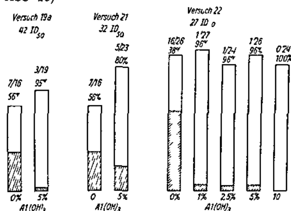


Abb. 10. Einfluß des Aluminiumhydroxyds auf die effektive Mäuse-Immunität (nach Haas, Dostal u. Sauthoff)
▨ Nach Belastungsinfektion verstorbene Tiere
☐ überlebende Tiere

Auch eine neutralisierende Eigenschaft des Aluminiumhydroxyds auf das Poliomyelitisvirus wurde von älteren Autoren schon beschrieben (221 bis 223). Da dieses Adjuvans dem deutschen Impfstoff aus prüfungstechnischen Gründen erst nach der Sicherheits- und Unschädlichkeitsprüfung zugesetzt wird, stellt es einen wertvollen zusätzlichen Sicherheitsfaktor des fertigen Impfstoffes dar (291).

In der ersten Zeit der Impfstoffproduktion wurden die Sicherheitsprüfungen im Herstellerwerk sowie in den Viruslaboratorien des Hygieneinstituts Düsseldorf, der Freiburger Kinderklinik und dem Institut zur Erforschung der spinalen Kinderlähmung in Hamburg durchgeführt und in kleinem Rahmen Versuchsimpfungen vorgenommen. Am 28. 3. 1955 setzte dann das Hessische Ministerium des Innern „Vorläufige Vorschriften für die staatliche Prüfung von Poliomyelitisimpfstoffen" in Kraft, und im Mai 1955 wurde schon der erste vom Paul-Ehrlich-Institut staatlich geprüfte Impfstoff freigegeben. Mit diesem Impfstoff wurden wohl einige *10000 Personen geimpft (224)*. Die Verträglichkeit des Impfstoffes war gut (194). Auch nach Reinjektionen 2 bis 5 Monate nach der Erstimpfung wurden keine allergischen Phänomene gesehen (195). Impfpoliomyelitiden traten nicht auf. Der Nachweis der Wirksamkeit wurde außer durch die Prüfung im Meerschweinchenversuch durch Kontrolle der Antikörperreaktionen zahlreicher Impflinge vor und nach Impfung erbracht (225, 229, 195).

Über eine angeblich durch virushaltigen Impfstoff der Behringwerke verursachte Ansteckung hat *Maierhofer* (230) berichtet. Danach soll durch ein Ende Januar und Mitte Februar 1955 ge-

impftes Kind eine Kindergartenepidemie im Juni des gleichen Jahres ausgelöst worden sein, eine Annahme, die man wohl mit Recht als in höchstem Grade unwahrscheinlich bezeichnen darf, zumal sie durch keinerlei virologisch-serologische Studien belegt ist. Die praktische Erprobung dieses Impfstoffes beim Menschen hatte sonst zu keinerlei Beanstandungen geführt.

Ende Mai 1955 wurde der Impfstoff der Behringwerke wieder behördlich gesperrt und eingezogen, weil in dem Hamburger Institut zur Erforschung der Kinderlähmung 3 Vervetaffen, die mit einer der staatlichen Kontrolle nicht unterstehenden Sonderanfertigung des Impfstoffs für Laboratoriumszwecke intrazerebral geimpft worden waren, an typischer Poliomyelitis erkrankten und auch histologisch klassische Veränderungen im Rückenmark zeigten. Dieser Versuch wurde in Hamburg wegen seiner Bedeutung 8 Tage später wiederholt, ohne daß jetzt bei den Affen Lähmungen auftraten oder histologisch eindeutig beurteilbare Veränderungen gefunden wurden (231). Die inkriminierte Flasche wurde dem staatlichen Prüfinstitut in Frankfurt trotz Aufforderung leider nicht zur Nachprüfung übergeben. Das Paul-Ehrlich-Institut hat trotzdem eine Nachuntersuchung an weiteren Chargen dieser Sonderanfertigung und dem Impfstoff selbst durchgeführt und bei Tierversuchen an über 100 Affen die Hamburger Befunde nicht bestätigen können (193, 232).

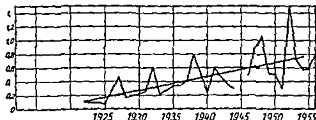


Abb. 11. Entwicklung der Poliomyelitismorbidität in Deutschland in den Jahren 1922—1956 (nach Anders)

Wenige Wochen vor dem Hamburger Zwischenfall waren aus USA die Nachrichten vom Impfunglück eingetroffen. Um die Situation in Deutschland zu klären, wurde vom Bundesgesundheitsamt ein *Gutachten* angefordert, an dem 7 deutsche Professoren neben Mitarbeitern des Bundesgesundheitsamtes mitwirkten und das am 28. Januar 1956 erstattet wurde. Das Gutachten selbst blieb geheim, doch nahm der Gutachterausschuß in Presseverlautbarungen und wissenschaftlichen Zeitschriften zu den Folgerungen dieses Gutachtens Stellung (153 bis 155). Dabei wurde u. a. folgendes festgestellt:

1. Aus dem Francisbericht kann nicht auf einen Wirkungserfolg der amerikanischen Poliomyelitisvakzine geschlossen werden. Er enthält vielmehr Hinweise, daß es schon 1954 zu Impfpoliomyelitiden kam.
2. Die amtliche amerikanische Darstellung des Impfunglücks von 1955 ist zu optimistisch. Es sind in USA 1955 zahlreiche epidemiologische Hinweise vorhanden, daß das Impfunglück kein lokal begrenztes Ereignis war.
3. Es besteht keine Gewähr, daß der Impfstoff nicht noch lebendes Virus enthält und die Geimpften damit zu Virusausscheidern und zur Gefahr für ihre Umgebung werden.
4. *Der Mahoneystamm darf im deutschen Impfstoff nicht verwendet werden.*
5. Impfstoffchargen, bei denen die Inaktivierung durch Formalin nicht in der üblichen Zeit gelingt, sind zu vernichten. Eine Nachinaktivierung darf nicht erfolgen.
6. Massenimpfungen sind vorläufig zu verbieten.
7. Für Einzelimpfungen, die nicht verboten werden können, sind besondere Sicherheitsmaßnahmen erforderlich, wie ein Schulverbot für 4 Wochen, Überwachung durch das Gesundheitsamt für 6 Wochen und wenn möglich Entnahme von 2 Blutproben (!) 2 bis 4 Wochen nach Impfung zur Untersuchung auf infektionstüchtiges Virus.

Durch Verhandlungen kam man dann zu einer gegenüber der amerikanischen noch verschärften Prüfungsvorschrift, die am 15. 8. 1956 vom Hessischen Innenministerium in Kraft gesetzt werden konnte. Jetzt erst konnte die Produktion wieder anlaufen. Die ersten drei Chargen des neuen deutschen Impfstoffs sind dem Prüfungsinstitut im Herbst und Winter 1956 übergeben worden (233, 234).

Im Jahre 1956 war in Deutschland nach den epidemiefreien Zwischenjahren 1953—1955 wie vorausgesagt erstmals wieder eine starkere Haufung von Poliomyelitisfallen aufgetreten Dies ergibt sich deutlich aus der vorstehenden Abb 11 die die Poliomyelitismorbiditat in Deutschland in den Jahren 1923—1956 zeigt

Unter dem Druck der drohenden Epidemie entschloß man sich auf samtliche im Gutachten aufgestellten Forderungen zu verzichten Es wurde am 12 2 1957 beschlossen amerikanischen Impfstoff so rasch wie moglich aufzukaufen und zu verimpfen obwohl dieser nicht nach den strengeren deutschen Prufungsbestimmungen gepruft war und den Mahoneystamm enthielt (234) Außerdem wurden Impfstoffe einer belgischen Produktion ohne weitere Prufung eingefuhrt und verimpft

Passive Immunisierung

Tierexperimentelle Erfahrungen

Die ersten Beobachtungen uber eine passive Immunisierung von Affen und anschließende Belastungsinfektion reichen ebenso wie die Versuche zur aktiven Immunisierung bis in die Pionierzeit der Poliomyelitisforschung zuruck. Es wurden sowohl Rekonvaleszentenseren von Mensch und Affen Serum und Serumkonzentrate von Menschen Affen Pferden Ziegen Schafen Eseln Mausen usw verwendet wie auch Gesamtblut von Erwachsenen und schließlich zuletzt meist Gammaglobulin aus menschlichem Retroplazentarblut oder von Blutspendern

Solche passiven Schutzversuche wurden zunachst mit intrathekaler intralumbaler oder subduraler Serumapplikation durchgefuhrt spater ging man auch zu intravenoser und intramuskularer Verabreichung uber (238—248) Wiederum war die Interpretation solcher Versuche lange Zeit durch die technischen Schwierigkeiten beeintrachtigt quantitative Aussagen uber verwendete Viruskonzentrationen und Antikorperpraparate zu machen Aber selbst nach Entwicklung besserer Meßmethoden blieben oft wegen der den naturlichen Infektionsvorgangen beim Menschen widersprechenden intrazerebralen Belastungsinfektionen die Ergebnisse solcher Experimente sehr unbefriedigend (249—251) Eindeutigere Aussagen lieferten spater exaktere passive Immunisierungsstudien an Mausen die intraperitoneal mit menschlichem Rekonvaleszentenserum behandelt und intrazerebral mit geringen Dosen des mausepathogenen Lansingstammes (Typ 2) belastet wurden (259) Solche Versuche wurden auch mit Gammaglobulinkonzentraten durchgefuhrt (246 248 253) Dabei zeigte sich daß der hochste Schutzeffekt bei den Tieren nachweisbar war die das Gammaglobulin 24 Stunden vor der intrazerebralen Belastungsinfektion erhalten hatten daß aber auch noch 2 Wochen spater ein wenn auch schwacher Schutz zu finden war (253 254)

Ahnliche nicht so klar uberschaubare und sich oft widersprechende Ergebnisse zeitigten auch passive Immunisierungsversuche bei denen die Belastungsinfektion intranasal (241 244 249 251 255 256) intraperitoneal (258) oder intramuskular (259) gesetzt wurde

Entscheidend fur die experimentelle Klarung der Bedeutung des passiv ubertragenen Antikorpers fur die Verhutung der Poliomyelitis waren erst in neuester Zeit durchgefuhrte Studien an Schimpansen und Cynomolgen bei denen die Belastungsinfektion entsprechend den naturlichen Verhaltnissen beim Menschen durch Virusfutterung erfolgte Es gelang unter solchen Umstanden mit Sicherheit die paralytische Erkrankung und Viramie bei den mit Immunserum oder Gammaglobulin vorbehandelten Tieren zu verhuten

Gleichzeitig ergab sich aus diesen und späteren Studien, daß durch passiv übertragene Antikörper das Angehen einer Darminfektion praktisch kaum beeinflußt wird, und daß gewöhnlich unter der Belastungsinfektion die passive Immunität in eine solide aktive Immunität überging (206, 260, 298). Eine gewisse Schwächung des durch die Nachinfektion entstehenden aktiven Schutzes trat nur bei sehr hohen passiv übertragenen Antikörperkonzentrationen zutage.

Es läßt sich demnach im Tierexperiment bei oraler Virusgabe mit Immunseren und Humangammaglobulin ein passiver Schutz erreichen, der nicht mit der Entstehung einer aktiven Immunität durch Darminfektion interferiert. *Bodian* studierte genauer die quantitativen Verhältnisse noch schützender Serumgaben und fand, daß potente Immunseren in Konzentrationen von 0,1 ccm/kg Körpergewicht bei Schimpansen vor einer massiven oralen Infektion schützen. Die im Blut erreichbaren Antikörperspiegel bewegen sich um etwa 10^{-2} bis 10^{-3}, d. h. daß Serumverdünnungen von 1 : 100 und mehr noch gegen 100 paralytische Virusdosen schützen. Selbstverständlich hängt die Wirksamkeit einer Gammaglobulincharge oder eines Immunserums ganz von seinem Gehalt an spezifischen Immunkörpern ab. *Die passiv übertragenen Antikörper sanken nach etwa 8 Tagen auf den halben Wert ab*, waren noch nach 6 Wochen in Spuren nachweisbar, *nach 8 Wochen aber verschwunden*. Diese Versuche sicherten erstmals experimentell den prophylaktischen Wert einer passiven Immunisierung zur Verhütung einer poliomyelitischen Lähmungskrankheit (206, 260).

Kombinierte aktiv-passive Immunisierung bei Mensch und Tier

Injektionen von Mischungen von Virus und homologem Antiserum, die schon von *Landsteiner, Levaditi und Romer* (261—263) versucht wurden, erwiesen sich als gar nicht oder viel zu wenig immunisierend im Vergleich zur getrennten Gabe von Virus und Antikörper (264—269, 259). Vor allem die quantitativen Studien von *Brodie* (265, 270) und später von *Bodian* (206, 259, 260) klärten eindeutig die Möglichkeit, gefahrlos unter dem Schutze einer Immunserumgabe über eine künstlich gesetzte Darminfektion zu einer aktiven Immunisierung zu gelangen. Erkenntnisse, die neuerdings auch bei den Vakzinationsversuchen mit abgeschwächten Poliomyelitisviren von *Koprowski* (52) ausgenutzt wurden. Bei all diesen Studien ergab sich, daß man das Antikörperpräparat möglichst kurz vor oder gleichzeitig mit der Virusinfektion verabreichen mußte, um einen sicheren Effekt zu erreichen. Wenn man den Antikörper erst bei Beginn klinischer Erscheinungen applizierte, ließ sich kein kurativer Effekt nachweisen, d. h. für eine therapeutische Anwendbarkeit der Antikörperpräparate ergab sich tierexperimentell kein Anhalt (256). Dies entspricht völlig den Erfahrungen, die man mit dem Poliomyelitisrekonvaleszentenserum und den Gammaglobulinkonzentraten bei klinischer Anwendung machte (271—273).

Passive Immunisierung bei Menschen

Über die Möglichkeiten einer Immunkörperverabreichung beim Menschen konnten Tierversuche allein ebensowenig Auskunft geben wie bei der aktiven Schutzimpfung. Es wurden daher verschiedene Anstrengungen unternommen, um sowohl den therapeutischen wie den prophylaktischen Wert einer solchen Behandlung zu ermitteln.

Daß bei der Kurzlebigkeit der wohl meist zur Gammaglobulinfraktion gehorenden Antikorper der Schutz zeitlich eng begrenzt bleiben mußte war nach allen Erfahrungen mit der Serumtherapie und Serumprophylaxe anderer Infektionskrankheiten nicht verwunderlich

Die Halbwertzeit von Gammaglobulinen d h die Zeit in der 50% abgebaut werden betragt im Kleinkindalter nur etwa 21 Tage Wahrend man fruher sicher nicht immer zum Vorteil der Patienten *Poliomyelitisrekonvaleszentenserum oder Serum von Erwachsenen* therapeutisch angewendet hat haben neuere vergleichende Untersuchungen die Wertlosigkeit ja relative Gefahrlichkeit einer solchen Behandlung eindrucksvoll gezeigt (272—274) Es blieb demnach im wesentlichen ubrig den prophylaktischen Wert der Antikorpergabe zu bestimmen

Erst ausgedehnte mit *Plazebokontrollen* durchgefuhrte systematische Studien von *Hammon* und Mitarbeitern (275—278) im Jahre 1952 brachten im Vergleich zu fruheren an kleinen Kollektiven (279—285) durchgefuhrten Versuchen statistisch verwertbare Unterlagen Als Plazebosubstanz dienten gleich aussehende Gelatinelosungen. Fur die Untersuchungen wurden drei Gebiete ausgesucht in denen Epidemien im Entstehen waren Die Impfarzte verabreichten ohne es selbst zu wissen alternierend Gelatine und Gammaglobulin da die Ampullen nur mit Nummern versehen waren Es erhielten demnach ebensoviele Kinder Gelatine wie Gammaglobulin denn die den Arzten zur Verfugung gestellten Packungen enthielten zur Halfte Plazeboampullen Die Injektionen wurden intramuskular in die rechte Gesaßmuskulatur verabreicht wobei Kinder im Gewicht bis zu 34 US Pfund 4 ccm von 35—61 Pfund 7 ccm und uber 62 Pfund 11 ccm der beiden Praparate erhielten (Durchschnittsdosis 0 14 ccm/Pfd)

Tabelle 7 *Vorkommen von Poliomyelitisfallen nach Gabe von Gammaglobulin bzw Gelatine in USA* (nach Hammon)

Woche nach Inokulation	Gammaglobulin Gruppe	Gelatine Gruppe
1	12	16
2	3	24
3	3	8
4	1	4
5	0	3
6	3	4
7	3	6
8	1	3
9	4	1
10	0	1
11	1	0
12	0	2
13	0	1
	31	73

Insgesamt wurden mit beiden Praparaten 54772 Kinder der Altersgruppen 1—11 Jahre geimpft Die vorstehende Tab 7 zeigt das Ergebnis der Nachuntersuchung nach Vorkommen von Poliomyelitisfallen in den darauffolgenden Wochen Es ließ sich in den beiden gleichstarken Versuchsgruppen ein statistisch signifikanter 60—70% er reichender Schutzeffekt von der 2 —5 Woche nachweisen der bis zur 8 Woche abgeklungen war

Der relativ geringe Schutzerfolg in der ersten Woche nach der Gammaglobulingabe durfte so zu erklaren sein, daß jetzt doch noch di Kinder erkrankten bei denen das Virus bereits ins ZNS vorgedrungen war als man das Antikorperpraparat gab Weiterhin fanden sich Anhaltspunkte daß die Erkrankungen bei den Kindern welche Gammaglobulin erhalten hatten leichter verlaufen waren als bei den Plazebokontrollen Vor allem war dies schon in der ersten Woche deutl ch nachweisbar Als zusatzliche Vergleichsgruppe konnten zahlreiche ungeimpfte Kinder der gleichen Altersklassen und Gebiete gelten Diese verhielten sich spater hinsichtlich Erkrankungen an Poliomyelitis ebenso wie die scheingeimpften Kinder Die virologischen Untersuchungen bei dieser Studie ergaben, daß die Gammaglobulingruppe so weit spater Lahmungen aufgetreten waren aussd ließlich mit Typ 1 oder nicht naher identifizierbaren Viren die nicht zu den drei klassischen Poliomyelitisviren gehorten infiziert worden waren Wenn man die Erkrankungen durch solche anderen Viren abrechnet war der Schutzeffekt durch Gammaglobulin noch deutlicher als in der auf rein klinischen Daten beruhenden Analyse (278)

Im Sommer 1953 wurde daraufhin vom US Public Service eine noch ausgedehntere Studie unternommen bei der aber nicht mit Plazebokontrollen gearbeitet wurde Es sollte der *Einfluß von Massenimpfungen mit Gammaglobulin in Epidemiegebieten* und bei Haushaltskontakt studiert werden In 23 verschiedenen Gebieten wurden 235 000 Kinder moglichst fruhzeitig vor einem erwarteten Epidemieausbruch geimpft und danach darauf geachtet ob die Epidemie durch diese Maßnahme irgendwie verandert worden war ob sie verkurzt verlief ob eine Altersverschiebung nach den nicht immunisierten Altersgruppen auftrat und die Paralyseschwere sich beeinflussen ließ Es konnte dabei *kein nennenswerter Erfolg* dieser Massenimpfung nachgewiesen werden Auch die Zahl der durch Haushaltskontakt Erkrankten schien durch die Impfung nicht beeinflußt worden zu sein Allerdings ist dieser unkontrollierte Versuch nicht eindeutig zu beurteilen Er zeigte aber doch daß man von der Anwendung des Gammaglobulins selbst bei Massenimpfung nicht allzu viel erwarten darf (286—288) Das offentliche Interesse an der Gammaglobulinprophylaxe (289—292) schwand nach diesem weitgehend negativen Versuchsausfall so daß der Weg fur die Durchfuhrung des Großversuchs mit der Salkvakzine im folgenden Sommer 1954 frei war

Immerhin wurden noch verschiedentlich in anderen Staaten gezielte Untersuchungen vorgenommen um entstehende Epidemien durch Gammaglobulininjektionen zu beeinflussen (292—295)

Indikation und Grenzen der passiven Schutzimpfung

Es gibt zahlreiche Grunde die eine breite Anwendung von Gammaglobulin heute als nicht mehr ratsam erscheinen lassen

1 Wirksames Gammaglobulin kann nur aus menschlichen Blutspenden besonders von Erwachsenen gewonnen werden Um 7 ccm Gammaglobulin herzustellen die zur kurzzeitigen partiellen Immunisierung eines etwa 5jahrigen Kindes ausreichen wurden benotigt man eine Blutspende von 500 ccm eines Immunen.

2 Die Herstellung von Gammaglobulin ist sehr kostspielig Ein ccm kostet etwa 5 DM Die Durchschnittsdosis des deutschen Gammaglobulins zum Poliomyelitisschutz betragt 0 4 ccm/kg Rechnet man eine Gabe von durchschnittlich 5 ccm pro Kind in den zumeist gefahrdeten Altersklassen dann sind dies pro Kind 25 — DM Der Salkimpfstoff der eine langandauernde und viel solidere Immunitat verleiht ist demgegenuber wesentlich billiger

3 Eine Immunisierung hat nur kurz vor oder zum Zeitpunkt der Infektion einen Erfolg Man hat sich ausgerechnet daß bei schwersten Epidemien wie sie bei uns in Deutschland kaum vorkommen durch 100—200 solcher Impfungen ein Fall verhutet wird bei leichteren Ausbruchen wie sie bei uns die Regel sind ist aber die Vergeudung des kostbaren Antikorperpraparates noch wesentlich großer

4 Ein Schutz fur Haushaltskontaktpersonen kommt gewohnlich viel zu spat da nach einer Statistik aus dem Gammaglobulinversuch des Public Health Service von 1953 60% der Kontaktfalle schon 5 Tage nach dem ersten Fall auftreten und daher nicht mehr beeinflußbar sind Bei weiteren 30% die nach 6—12 Tagen folgen kann man nur noch eine Mitigierung des Verlaufs erwarten und nur bei weiteren 10% nach 13 bis 30 Tagen durfte der volle Schutz von 60—70% wirksam werden

5 Sinnvoll und gezielt anwendbar ware das Gammaglobulin nur wenn man im voraus wußte wann wo und in welchem Umfange eine Poliomyelitisepidemie sich entwickelt Ferner wenn ein Nichtimmuner in Kurze einer Infektion ausgesetzt wird (z B bei Kombinationsimpfung mit abgeschwachten Poliomyelitisvirusstammen) oder wenn jemand durch eine Poliomyelitisinfektion vorubergehend erhoht gefahrdet ist Da man wohl allgemeine Epidemieprognosen geben kann im Detail aber die Entwicklung solcher Ausbruche nicht vorausberechenbar ist lohnt sich gewohnlich die Anwendung von Gammaglobulin nicht zumal wir heute in der Salkvakzine ein billigeres und wirksameres prophylaktisches Verfahren besitzen Im *Einzelfall* wird man aber ein Kind das z B in einer Poliomyelitissaison tonsillektomiert werden soll vor der erhohten Krankheitsgefahrdung durch eine rechtzeitige Gammaglobulinprophylaxe schutzen Ebenso wird man sich bei *Laborinfektionen* deren Termin genau bekannt ist sofort dieser Prophylaxe bedienen

6 Um wirksame Gammaglobulinpraparate in der Hand zu haben sollten diese einen Mindesttiter an Poliomyelitisantikorpern besitzen der nach *Opton* und Mitarb (299) 1 400 gegen 100 DCPm betragen sollte Fur die deutschen Praparate der Behringwerke scheint dies garantiert zu sein (297—298)

Zusammenfassung

Die *ersten Versuche* zur aktiven Schutzimpfung gegen Kinderlahmung sind in Deutschland schon vor dem ersten Weltkrieg gemacht worden Es bedurfte jedoch erst entscheidender methodischer Fortschritte wie der Zuchtung des Virus auf Gewebekulturen und der Entwicklung einer exakten Technik der Antikorperbestimmung bis 1952 eine einwandfreie Vakzineherstellung und kontrolle moglich war

Impfversuche sind mit aktiven und inaktivierten Poliovíren gemacht worden Die Versuche mit lebenden apathogenen Viren sind noch im Fluß eine allgemeine Anwendung ist daher noch nicht moglich

Die *Inaktivierung* der 3 Typen des Poliovirus erfolgt durch Formalin Der Amerikaner *Salk* hat sich um die Entwicklung der aktiven Polioschutzimpfung besonders verdient gemacht Die *Salk* Vakzine ist in den USA und im Ausland allein 1956 bei 70 Millionen Impfungen injiziert worden sie unterliegt strengen staatlichen Prufungsbestimmungen

Die *Durchfuhrung* der Impfung benotigt 3 intramuskulare oder subkutane In jektionen zu 1 ccm (Oberschenkel Oberarm) nach folgendem *Plan* Erste und zweite Impfung in vier bis sechswochigem Abstand im Fruhjahr dritte Impfung Ende des selben Jahres

Die *Indikation* zur Impfung ist vorwiegend fur die gefahrdeten 2 bis 3jahrigen Kin der zu stellen Da die Poliomyelitis bei alteren Personen schwer verlauft ist auch die Impfung der Schulkinder und Jugendlichen erforderlich wunschenswert ware eine Durchimpfung der gesamten Bevolkerung Als *Gegenindikation* werden Krankheiten und in den letzten 4 Wochen durchgefuhrte andere aktive Schutzimpfungen be schrieben.

Das *Ergebnis* der bisherigen aktiven Poliomyelitis Schutzimpfung kann nach dem amerikanischen Großversuch 1954 und den spateren Erfahrungen als gunstig bezeich net werden die Impfung ist etwa zu 60% wirksam und praktisch unschadlich

Fur die *passive Immunisierung* gegen Poliomyelitis kommt heutzutage nur das auf Polio-Antikorper geprufte Gammaglobulin in Frage (mindestens 0 1 ccm/kg) Die Wirkung ist auf wenige Wochen begrenzt wenige Tage nach fraglicher Infektion bereits sehr zweifelhaft So ist die Indikation fur die passive Immunisierung mit Gammaglobulin nur in Einzelfallen gegeben vor operativen Eingriffen (Tonsillekto mie) in der Epidemiezeit bei genau bekanntem Infektionstermin (z B Laborinfek tion) sollte sofort Gammaglobulin i m oder subkutan injiziert werden Die Schutz wirkung nach passiver Immunisierung ist unsicherer als der durch aktive Schutzimp fung erworbene Schutz.

Schrifttum

1 Landsteiner K & E Popper Wien klin Wschr 21 1830 1908
2 Romer P H & K Joseph Münch med Wschr 57 568 1910
3 — Munch med Wschr 57 520 1910
4 Flexner S & P A Lewis J Am Med Assoc 54 178 1910
5 Zappert J R Wiesner & K Leiner Stud en uber die Heine Medinsche Krankheit (Pol omyelitis acuta) Deuticke Leipzig 1911
6 Thomsen O Zschr Immunit forsch 11 198 1912.
7 Aycock W H & I R Kagan J Immunol 14 85 1927
8 Stewart, F W & C P Rhoads J Exper Med 49 959 1929
9 Jungeblut C W & E L Hazen Proc Soc Exper Biol Med 28 10 1930
10 Flexner S J Amer Med Ass 99 1244 1932
11 Morgan I M H A Howe & O Bodian Amer J Hyg 45 3 9 1947
12 Morgan, I M J Immunol 62 301 1949
13 Committee on Typing of the National Foundation for Infantile Paralysis Amer J Hyg 54 191 1951
14 Thompson R H & F B McKinley Proc Soc Exper Biol Med 32 916 1935
15 Pinto M R Amer J Hyg 48 361 1948
16 Pollard M Texas Rep Biol Med 9 749 1951
17 Morgan I M J Exper Med 85 131 1947
18 Ward R D Rader M M Lipton & I Freund Proc Soc Exper Biol Med 74 536 1950
19 Jungeblut C W J Infect Dis 58 150 1936
20 Jungeblut, C W & E L Hazen Proc Soc Exper Biol Med 28 1004 1931
21 Flexner S J Exper Med 62 787 1935

22 Kramer S D L H Grossmann & G C Parker Proc Soc Exper Biol Med **36** 370 1937
23 — J Exper Med **67** 529 1938
24 Pettit A Bull Acad med Paris **102** 312 1929
25 Jungeblut C W & R Thompson Proc Soc Exper Biol Med **27** 819 1930
26 Brebner W B Amer J Pather **7** 546 1931
27 Armstrong C H Publ Health Rep **54** 2302 1939
28 Levaditi C Bull Acad méd Paris **126** 76 1942
29 — Compt rend Soc biol Paris **136** 417 1942
30 Kramer S D & H A Geer J Immunol **50** 275 1945
31 Weaver H M J Pediatr **24** 88 1944
32 Sa Fleitas & M Jose J Infect Dis Chicago **81** 244 1947
33 Schwerdt C E G W A Dick R M Herriott & H A Howe Amer J Hyg **53** 121 1951
34 Howe H A & D Bodian J Exper Med **81** 247 1945
35 Landsteiner K C Levaditi & M Pastia Ann Inst Pasteur **25** 805 1911
36 Schultz E W Proc Soc Exper Biol Med **26** 632 1929
37 Thompson R J Exper Med **51** 777 1930
38 Blanc G & L A Martin Compt rend Soc biol Paris **144** 48 1950
39 — Arch Inst Pasteur Maroc **4** 19 1950
40 — Bull Acad Nat méd Paris **116** 655 1952
41 — Bull Acad Nat med Paris **3** 230 1953
42 Flexner S & P F Clark J Amer Med Assoc **57** 1695 1911
43 Sabin A B & A Steigman Amer J Hyg **49** 176 1949
44 Sabin A B Internat Poliomyel Konf **1** 3 1949
45 Koprowski H G A Jervis & Th W Norton Amer J Hyg **55** 108 1952
46 Koprowski H G A Jervis Th W Norton & D J Nelsen Proc Soc Exper Biol Med **82** 277 1953
47 Koprowski H G A Jervis & Th W Norton Arch Virusforsch **5** 413 1954
48 — Pediatrics **13** 203 1954
49 — Proc Soc Exper Biol Med **86** 244 1954
50 Koprowski H Ann New York Acad Sc **61** 1039 1955
51 Koprowski H Th W Norton G A Jervis T L Nelson D L Chadwick D Nelsen & K F Meyer J Amer Med Ass **160** 954 1956
52 Koprowski H Amer J Med Sc **232** 378 1956
53 Koprowski H Th W Norton K Hummeler J Stokes A D Hunt & G A Jervis J Amer Med Ass **162** 1281 1956
54 Roca Garcia M H Koprowski G A Jervis T W Norton T L Nelson & H R Cox J Immunol **77** 123 1956
55 Mayer A W C Accorti & H R Cox Proc Soc Exper Biol Med **81** 513 1952.
56 Roca Garcia M G A Jervis Ann New York Acad Sc **61** 911 1955
57 Roca Garcia M A W Mayer & H R Cox Proc Soc Exper Biol Med **81** 525 1952
58 *Sabin A B Amer J Dis Child 86 301 1953*
59 Sabin A B W Hennessen & J Winsser J Exper Med **99** 551 1954
60 Sabin A B Ann New York Acad Sc **61** 924 1955
61 — Ann New York Acad Sc **61** 1050 1955
62 — Bruxelles Medicale **34** 1413 1954
63 — J Amer Med Ass **162** 1589 1957
64 Li C P & Schaeffer Proc Soc Exper Biol Med **82** 477 1953
65 Dane D S G W A Dick J H Connolly O D Fisher F McKneown M Briggs R Nelson & D Wilson Brit Med J Nr **5010** 59 1957
66 Dick G W A D S Dane O D Fisher J H Connoly F McKneown M Briggs R Nelson & D Wilson Brit Med J Nr **5010** 65 1957
67 Lipson M J F C Rottins W A Woods J Clin Invest **35** 722 1956
68 Paul J R J Amer Med Ass **162** 1585 1957
69 Levaditi C & Landsteiner K Compt rend Soc biol Paris **150** 131 1910

70 Faber H K H Dong & R Silverberg J Infect. Dis 88 180 1951
71 Römer P H Die epidemische Kinderlähmung Heine Medinsche Krankheit. Springer Berlin 1911
72 Levaditi C & V Danulesco Compt rend Soc biol Paris 73 252 1912
73 Abramson H L & H Gerber J Immunol Baltimore 3 435 1918
74 Shaughnessy H J P H Harmon & F B Gordon J Prev Med Baltimore 4 149 1930
75 Kolmer J A & A M Rule J Immunol Baltimore 26 505 1934
76 Melnick J L J Immunol Baltimore 67 219 1951
77 Milzer A F Oppenheimer & S O Levinson J Immunol Baltimore 50 331 1945
78 Dick G W A C E Schwerdt W Huber G R Sharpless & H A. Howe Amer J Hyg 53 131 1951
79 Kasahara M Klin Wschr 18 971 1939
80 Landsteiner K & C Levaditi Ann Inst Pasteur 24 833 1910
81 Kraus R Wien klin Wschr 23 233 1910
82 — Ztschr Immunitforsch 9 117 1911
83 — Ztschr Immunitforsch 69 424 1930
84 Flexner S & H L Amoss Exper Med 39 625 1924
85 Cowie D M Proc Soc Exper Biol Med 32, 632 1935
86 Brodie M J Immunol Baltimore 28 1 1935
87 Olitsky P K & H R Cox J Exper Med 63 109 1936
88 Contat, C & C Spycher Schweiz med Wschr 69 719 1939
89 Saucier J & O W Stewart Canad Med. Ass J 42, 19 1940
90 Levinson S O & A Milzer J Infect Dis 68 171 1941
91 McKinley J C & W P Larson Proc Soc Exper Biol Med 24 297 1926
92 Flexner S J Exper Med 65 497 1937
93 Kolmer J A J Immunol Baltimore 32 341 1937
94 — Amer J Publ Health 26 126 1936
95 Kolmer J A & A M Rule Amer J Med Sc 188 510 1934
96 Kolmer J A G F Klugh & A M Rule J Amer Ass 104 456 1935
97 Kolmer J A. Ann Int Med 12 95 1938
98 Kolmer J A & A M Rule Amer J Clin Path 5 349 1935
99 Rivers T M Amer J Publ Health 26 136 1936
100 Schultz, E W & L P Gebhardt California West Med 43 111 1935
101 Kramer S D & L P Grossmann J Immunol Baltimore 31 183 1936
102 Levaditi, C C Kling & P Haber Bull Acad. med Paris 115 431 1936
103 Leake J P J Amer Med Ass 105 2152 1935
104 Rosenberg L C J Pediatr 12 507 1938
105 Bodian D M J Morgan & H A Howe Amer J Hyg 49 234 1949
106 Kessel J F & C F Pait Proc Soc Exper Biol Med 70 315 1949
107 Brodie M Amer J Publ Health 25 54 1935
108 Brodie M & W H Park J Amer Med Ass 105 1089 1935
109 Aycock W L & C C Hudson New England J Med 214 715 1936
110 Kramer S D J Immunol Baltimore 31 167 1936
111 Loring H S C E Schwerdt N Lawrence & J C Anderson Science 106 104 1936
112 Morgan J M Amer J Hyg 48 394 1948
113 Casals J P K Olitsky & L V Brown Proc Soc Exper Biol Med 80 731 1952
114 Howe H A Amer J Hyg 56 265 1952
115 Enders J F T H Weller & F C Robbins Science 109 85 1949
116 Weller T H F C Robbins & J F Enders Proc Soc Exper Biol Med 72 153 1949
117 Smith W M V C Chambers & C A Evans Northw Med 49 368 1950
118 Enders J F Poliomyelitis Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956
119 Eyer H Die Medizinische 209 1956
120 Reed L J & H Muench Amer J Hyg 27 497 1938
121 Morgan J F H J Morton & R C Parker Proc Soc Exper Biol Med 73 1 1950
122 Parker R Canad J Biochem Physiol 1954
123 Youngner J S E N Ward & J E Salk Amer J Hyg 55 291 1952

124 — Amer J Hyg 55 301 1952
125 Salk J E L J Lewis B L Bennett & J S Youngner Fed Proc 11 480 1952
126 Salk J E Pediatrics 12 471 1953
127 Salk J E B L Bennett L J Lewis E N Ward & J S Youngner J Amer Med Ass 151 1081 1953
128 Salk J E J Amer Med Ass 151 1169 1953
129 Salk J E U Krech J S Youngner B L Bennett L J Lewis & P L Bazeley Amer J Publ Health 44 563 1954
130 Salk J E B L Bennett J S Youngner & L J Lewis Bact Proc S 102 1952
131 Technical committee on poliomyelitis vaccine and subcommittee on the monkey safety test Amer J Hyg 64 104 1956
132 Vorlaufige Vorschriften fur die staatliche Prufung von Poliomyelitisimpfstoffen 7 Entwurf 2 Fassung
133 Salk J E Amer J Publ Health 43 1384 1953
134 Salk J E L J Lewis B L Bennett E N Ward U Krech J S Youngner & P L Bazeley Amer J Publ Health 45 151 1955
135 Salk J E Amer J Med Sc 232 369 1956
136 — Amer J Publ Health 46 1 1956
137 Salk J E P L Bazeley B L Bennett U Krech L J Lewis E Ward & J S Youngner Amer J Publ Health 44 994 1954
138 Salk J E The dynamics of viral and rickettsial infections The Blakiston Comp New York 1954 S 219
139 — Amer J Publ Health 45 285 1955
140 — Ann New York Acad Sc 61 1023 1955
141 — 3 Internat. Poliomyel Conf Sept 1954 Rome
142 — Amer J Publ Health 45 575 1955
143 — J Amer Med Ass 182 1451 1956
144 Evaluation of 1954 Field Trial of Poliomyelitis Vaccine Summary Report
145 — Amer J Publ Health 47 1 1957
146 Pope A S R F Feemster D Rosengarten B Hopkins B Vanadzin & E Pattison New England J Med 254 110 1956
147 Philbrook F R & Th Ingalls New England J Med 255 385 1956
148 Gard S T Wesslen A Fagraeus A Svedmyr & G Olin Arch Virusforsch 6 401 1956
149 Örskov A short report on polio vaccination in Denmark Assoc Europ contre la poliomyelite Zurich 1955
150 von Magnus H Uskr Laeger 117 461 1955
151 von Magnus H P v Magnus J Petersen A Godtfredsen & M Ronkjaer Dansk Med Bull 2 226 1955
152 Eyer H H Herken F Horing H Pette G Seiffert E Traub G Weber Munch med Wschr 98 492 1956
153 — Munch med Wschr 98 1356 1956
154 Habernoll A Dtsch med Wschr 81 1422 1956
155 Redeker F Rede vor dem soz Arztekongress Stuttgart 1955
156 Vivell O Munch. med Wschr 98 872 1956
157 Francis Th J A Napier & F M Hemphill Munch med Wschr 98 1349 1956
158 Haas R W Keller W Kikuth F Linneweh B de Rudder O Vivell & A Windorfer Dtsch med Wschr 81 883 1956
159 Koller S Dtsch med Wschr 82 237 und 307 1957
160 Brownlee K. A J Amer Stat Ass 50 1005 1955
161 Langmuir A D & N Nathanson Poliomyelitis Surveillance Unit, Atlanta Jan 1957
162 Langmuir A D N Nathanson & W J Hall Amer J Publ Health 46 75 1956
163 Anderson O L J Amer Med Ass 159 1522 1955
164 van Riper H E New Information for physicians on the Salk poliomyelitis vaccine Nr 3 June 1956
165 Lossing E H Canad J Publ Health 47 104 1956
166 World Health Organizat technical report, Stockholm Nr 101 Nov 1955

167 Taylor J A G R F Elliot & A. J Nelson Canad. J Publ Health 47 49 1956
168 von Magnus H persönliche Mitteilung
169 Olin, C Acta pathol Scand 111 49 1956
170 Public Health Lancet, 6911 279
171 Med. Research Council Brit. Med. J 10 566 1956
172 Lépine P Ass Europ polio., Bologna 1956
173 Gear J 5 Internat Ped Kongr Kopenhagen 1956
174 Wood, W Ass Europ Con polio Bologna 1956
175 Caughey J E., A M Douglas & G Spears N Zealand Med. J 55 281 1956
176 Peterson, L. J., W W Benson & F O Graeber J Amer Med. Ass., 159 241 1955
177 Greenberg B C & Jr Cameron North Carolina Med. J 16 391 1955
178 Scheele L. A Publ. Health Rep 70 738 1955
179 Bodian, D Th. Francis C Larson, J E. Salk, R E Shope J E Smadel & J A Shannon J Amer Med Ass 159 1444 1955
180 Bodian D Amer J Hyg 64 92, 1956
181 Gard, S Ass Europ Contr polio Zurich 1955
182 — Acta path. Scand. 111 17 1956
183 Haas R Vortrag Hannover 22. 2. 1957
184 von Magnus H Ass Europ Contr polio., Zurich 1955
185 Gebhardt, L P & J G Bachtold Amer J Hyg 64, 70 1956
186 Syverton, J T K T Brunner J O Tobin & M M Cohen Amer J Hyg 64 74 1956
187 Eklund C M E J Bell & W J Hadlow Amer J Hyg 64, 85 1956
188 Lassen H C A Uskr Laeger 118 435 1956
189 Koprowski H S Afr Med. J 29 1134 1955
190 Prigge R. O Günther O Bonin & C Eißner Dtsch med. Wschr 81 325 u 377 1956 1956
191 Bonin, O Münch med. Wschr 98 1694 1956
192 Günther O & O Bonin Arzneimittel Forsch 6 233 1956
193 Günther O Ärztliche Mitteilungen 41 935 1956
194 Bommer W & J Ströder Med. Klinik 11 417 1956
195 Linneweh, F Dtsch med. Wschr 1955 1117
196 Clyde W A. Arch Ped. 73, 278 1956
197 Siegal, S Amer J Publ Health 45 791 1955
198 Neva, F A. & J E Salk J Laborat. Clin. Med. 46 21 1955
199 Abelson N M R M McAllister A. Greene & L. L Conell J Amer Assoc. 159 238 1955
200 Correspondence Brit. Med. J 4925 28 5 1955
201 Bodian, D Science 122, 105 1955
202 Sabin, A B Science 123 1151 1956
203 Faber H K The pathogenesis of poliomyelitis Ch. C. Thomas Springfield 1955
204 Kersting G., H. Lennartz & H Pette Münch med. Wschr 98, 1684, 1956
205 Wickman, I Beiträge zur Kenntnis der Heine Medinschen Krankheit. Karger Berlin 1907
206 Bodian, D Amer J Hyg 58 81 1953
207 Howe H Ann. New York Acad. Sc 61 1014 1955
208 Bodian D Ann. New York Acad Sc Jan. 1955
209 Anders W Ärztl Wschr 11 513 1956
210 Wohlrab R. & W Höpken Desinfektion und Gesundheitswesen 1957
211 Lennartz H & F Müller Dtsch. med. Wschr 81 379 1956
212 Vivell, O Assoc. Europ contre la poliomyélite Zurich 1955
213 Paul J R. Poliomyelitis Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1956
214 Behrend, R. C Exogene Faktoren in der Pathogenese der Poliomyelitis Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956
215 McCloskey B P Lancet 14 1950
216 Verlinde, J D Arch. Virusforsch. 4, 561 1952.
217 Hill B A. & J Knowelden Brit. Med J 4669 1, 1955

218 Poos R S & N Nathanson J Amer Med Ass 162 85 1956
219 Hass R V Dostal & R Sauthoff Klin Wschr 33 1082 1955
220 Hass R W Keller & W Kikuth Dtsch med Wschr 80 273 1955
221 Rhoads C P Science 72 608 1930
222 Rhoads C P J Exper Med 53 399 1931
223 Kramer S D L H Grossmann & B *Hoskwith J Immunol Baltimore 31 199 1936*
224 Hennessen W Mschr Kinderhk 104 128 1956
225 Keller W & R Sauthoff Klin Wschr 33 732 1955
226 — Dtsch med Wschr 80 1329 1955
227 Sauthoff R & W Hennessen Zschr Hyg Berlin 142 516 1956
228 Vivell O Ass Europ Contre polio Zurich 1955
229 Kleinschmidt H Ass Europ Contre polio Bologna 1956
230 Mayerhofer F Munch med Wschr 98 919 1956
231 Haas R Freibg Med Gesellsch Dez 1955
232 Keller W Fortschr Med. 74 53 1956
233 Um die Polio Impfung Arztl Mitteilung 42 235 1957
234 Hagen W Arztl Mitt 42 238 1957
235 Fogh I Proc Soc Exper Biol Med 89 464 1955
236 Milzer A S O Levinson H J Shaughnessy M Janota K Vanderboom & F Oppenheimer Amer J Publ Health 44 26 1954
237 Wolf A M H J Shaughnessy R Church A Milzer M Janota F Oppenheimer R A Morrissey H Naftulin J W Chapman & S O Lewinson J Amer Med Ass 161 775 1956
238 Flexner S & P A Lewis J Amer Med Ass 54 1780 1910
239 Flexner S & F W Stewart J Amer Med Ass 91 383 1928
240 — Tr Amer Phys 43 252 1928
241 Howitt B F E B Shaw H Thelander & M Limper J Amer Med Ass 96 1280 1931
242 Howitt, B F J Infect Dis 50 47 1932
243 — J Infect Dis 50 47 1932
244 — Science 80 621 1934
245 Meyer R & R Le Guyon Compt rend soc biol Paris 111 1008 1933
246 Klein S J & J M Adams Proc Soc Exper Biol Med 83 308 1953
247 Jezierski A Ann Inst Pasteur 89 206 1955
248 Hammon W F S Cheever & G E Sather Proc Soc Exper Biol Med 80 150 1952
249 Schultz E W & L P Gebhardt J Pediatr 7 332 1935
250 — J Immunol 26 93 1934
251 Gordon F B M P Hudson & J A Harrison J Infect Dis 64 241 1939
252 Kramer S D J Immunol 47 67 1943
253 — CVRE Grant 15
254 Rhodes A J & E M Clark Proc Soc Exper Biol Med 76 379 1951
255 Weyer E R W H Park & E J Banzhaff J Exper Med 53 553 1931
256 Bodian D Amer J Publ Health 42 1388 1952
257 Flexner S & H L Amos J Exper Med 20 249 1914
258 Hammon, W S F Cheever & G A Sather Proc Soc Exper Biol Med 80 150 1952
259 Bodian D Amer J Hyg 54 132 1951
260 — Amer J Hyg 55 414 1952
261 Landsteiner K & C Levaditi Ann Inst Pasteur 24 833 1910
262 Romer P H & K Joseph Munch med Wschr 57 945 1910
263 *Romer* P H Die epidemische Kinderlahmung Heine Medinsche Krankheit Springer Berlin 1911
264 Thomson R J Exper Med 51 777 1930
265 Goldblom A M Brodie & W Moffat Amer J Dis Child 40 923 1930
266 Rhoads C P J Exper Med 53 115 1931
267 Kramer S D & M Schaeffer Proc Soc Exper Biol Med 31 409 1933
268 Kramer S D J Immunol Baltimore 31 191 1936

269 Kramer S D M Schaeffer & W A Park J Immunol Baltimore 27 199 1934
270 Brodie M J Exper Med. 56 493 193_
271 Bahlke A M & I F Perkins J Amer Med Ass 17 1945
272 Joppich G Mschr Kinderhk 98 89 1950
273 Keller W Kinderarztl Praxis 21 566 1953
274 Huber H G Kinderarztl Praxis 21 311 1953
275 Hammon W M J Amer Med Ass 150 739 750 757 195_
276 — Amer J Med. Sc 226 125 1953
277 Hammon W L I Coriell P F Wehrle & J Stokes J Amer Med Ass 151 1272 1953
278 Hammon W L L Corriell E H Ludwig R M McAllister A E Greene G E Sather & P F Wehrle J Amer Med Ass 156 21 1954
279 David H Bull Int. Hyg 20 74 1928
280 Stokes I R J Y Wolman H C Carpenter & Y Margolis Amer J Dis Child 50 581 1935
281 Henry J N & G E Johnson J Amer Med Med Ass 103 94 1934
282 Kessel J F A S Hoyt & R T Fisk Amer J Publ Health 24 1215 1934
283 Gilliam A G Publ Health Bull Nr 240 1938
284 Bloxom A Texas State J Med 45 468 1949
285 Kestermann E & M Astack Med Mschr 6 698 195_
286 Publ Health Rep Wash 68 659 1953
287 United States Publ Health Serv Publication Nr 358 1954
288 Summary Report of the National Advisory Committee for evaluation of gammaglobulin J Amer Med Ass 154 1086 1954
289 Ipsen J Amer J Publ Health 43 1101 1953
290 Halverson X W & R M Drake California Med 79 1 1953
291 Cameron Ch Publ Health Rep 68 1025 1953
292 Petzelt K Zbl Bakt 164 588 1955
293 Polak M F Ned Tschr geneesk 98 485 1954
294 Gill D Publ Health Rep 68 10_1 1953
295 Calderon C Ornelas Hernandez C Ortiz Mariotte F Garcia Sanchez Pou Roca R L Gutierrez Villegas M Marquez Escobedo P Hernandez Lira A Ponce de Leon & A Nunez Rivera Bol ep demiol Mexico 17 88 1953
296 Haas R & H Schweinsberg Dtsch med Wschr 78 146_ 1953
297 Haas R & V Dostal Dtsch med Wschr 79 1071 1954
298 Brown G C A S Rabson & J H Schieble J Immunol 74 71 1955
299 Opton E M D Nagaki & J L Melnick J Immunol 75 178 1955
300 Uehlinger E Schweiz Med Wschr 87 813 1957

DIE SCHUTZIMPFUNG GEGEN GRIPPE UND ADENOVIRUSINFEKTIONEN

von O Vivell

DIE GRIPPESCHUTZIMPFUNG

Seit der Entdeckung der Grippeviren durch *Smith Andrewes* u *Laidlaw* 1933 (1) hat die Virusforschung auf dem Gebiet der Influenza besonders große Fortschritte ge macht Dies war vor allem durch die technisch einfach zu handhabenden Methoden der Viruszuchtung im bebruteten Huhnerei und die von *Hirst* (2) bei diesen Viren entdeckten Hamagglutinationsreaktionen bedingt Es gibt heute kaum eine Gruppe von Viren die so genau erforscht ware wie die Grippeerreger die außerdem wegen ihrer antigenen Mannigfaltigkeit das besondere Interesse der Virusforscher beanspruchten Man kennt 4 serologisch scharf trennbare Influenzavirustypen A B C und Sendai (3) Fur die schweren Pandemien die in großeren Seuchenwellen uber ganze Kontinente hinweg ziehen sind bisher fast stets Stamme der Gruppe A verantwortlich gewesen wahrend die B Virusgruppe mehr lokalisierte Krankheitsausbruche verursachte Die Typen C und Sendai wurden nur vereinzelt gefunden und scheinen klinisch nicht so bedeutungs voll zu sein Die A und B Virusgruppen sind jeweils durch ein gemeinsames losliches Antigen charakterisiert Wahrend aber die bisher isolierten B Virusstamme serologisch recht einheitlich sind ist dies bei den Stammen der A Gruppe nicht in gleichem Maße der Fall So war der zuerst 1933 von *Andrewes* (1) isolierte A Stamm (WS) in seiner antigenen Struktur stark verschieden von den A Stammen der Epidemiejahre 1934 bis 1943 (Stamme vom Typ PR 8) und seit 1946 finden sich fast nur noch sogenannte A prime (A 1) Stamme die ebenfalls wieder wenig antigene Gemeinsamkeiten mit den fruheren A Virusstammen aufweisen (4) In jungster Zeit wurden wiederum neu artige A Virustypen isoliert (5) und seit Fruhjahr 1957 zieht eine neue Grippewelle von Asien aus uber die Welt deren Erreger sich erneut von fruheren Virustypen stark unterscheidet (94) Diese Beobachtung als Antigendrift bezeichnet muß bei der Her stellung von Grippevakzinen berucksichtigt werden

Tierexperimentelle Grundlagen

Voraussetzung fur die Entwicklung einer Schutzimpfung war auch bei der Influenza die Erforschung ihrer Immunologie Frettchen und Mause die gebrauchlichsten Laboratoriums tiere fur experimentelle Immunitatsstudien werden nach der Grippeerkrankung fur mehrere Wochen immun gegen eine homologe Reinfektion (1 6—11) Wahrend eine Erkrankung bei diesen *Versuchstieren nur erzeugt* werden kann wenn man das Virus inhalieren laßt ge lingt eine wirksame Prophylaxe durch parenterale Injektionen von *lebendem Virus* Bei Mau sen genugen dabei kleinste Mengen infizierter Chorioallantoisflussigkeit (12) Auch nach intra peritonealer Gabe von Lebendvakzinen laßt sich schon nach 24—48 Stunden ein deutlicher Schutz gegenuber einer intranasalen Infektion nachweisen Zur Immunisierung gegen homo loge Virusstamme der A Gruppe wird tierexperimentell weniger antigenes Material benotigt

als gegen heterologe Stämme (9 13 14) Auch abgeschwächte Virusstamme wurden erfolgreich als Impfstoff verwendet, wobei vor allem intranasale Infektionen vorgenommen wurden (9 15 bis 17) Wie bei anderen bekannten Impfstoffen konnte auch bei der Grippe die antigene Kraft der Vakzinen durch Zusatze von Adjuvantien z B Aluminiumhydroxyd leichte Paraffin öle mit Emulgatoren sowie abgetötete Tuberkelbakterien oder mycobacterium butyricum ge steigert werden (18—22)

Neben den Lebendimpfstoffen wurden fruhzeitig mit verschiedensten Methoden *inakti vierte Grippeimpfstoffe* experimentell gepruft.

Hierbei stellte sich besonders das Problem einer ausreichenden Reinigung der Viruspraparate da man fand daß Fremdprotein aus dem Wirtsgewebe in dem das Virus sich vermehrt hatte einen interferierenden Einfluß auf die Antigenität des Virus ausubte (4) Die Vakzinen konnten erst nach Entwicklung geeigneter Zuchtungsmethoden besonders der in der Eikultur genugend gereinigt werden. Vor allem blieb die infizierte Allantoisflussigkeit eine Quelle fur weitgehend zellfreie Virussuspensionen und eine weitere Reinigung gelang durch Adsorption des Virus an Erythrozyten und spatere Elution in physiologischen Salzlösungen (23) Zentrifugation (24) oder Präzipitation durch Alaun Calciumphosphat, Protamin u. a. (25—27) Sowohl hitzeinaktivierte Vakzinen wie vor allem formolisierte Impfstoffe erwiesen sich als brauchbar (28—30) Zu hohe Formalinkonzentrationen zerstoren allerdings die antigene Kraft (24) Durch UV Bestrahlung inaktivierte Vakzinen erwiesen sich als wesentlich weniger wirksam als Lebendimpfstoffe (31 32) Auch Seifenbehandlung und Gefriertrocknung fuhrte zu starken Antigenverlusten (33 24) dagegen waren Natriummercurithiosalizylat und Senfgas brauchbare Inaktivierungsmittel (34 35)

Die experimentellen Studien mit der Grippeschutzimpfung zeitigten folgende wichtigen Erfahrungen

Inaktivierte Vakzine war stets weniger wirksam als lebende Allerdings gelang es *Salk* die antigene Kraft und Breitenwirkung der Formolvakzinen durch Zusatz von Bayol F (Paraffinol) und Arlacel A (Emulgator) stark zu steigern (22) Die immunisierende Fahigkeit war ferner abhangig von der verabreichten Virus bzw Antigenmenge und deren Injektionsort. Bei intraperitonealer Gabe wurde z B ein besserer Schutz erzielt als nach subkutaner (16) Nach den serologischen Studien hielten sich die Antikorper nach Lebendvakzinen langer als nach Vakzination mit inaktivierten Praparaten. Zu nachst entwickelte sich eine streng stammesspezifische Immunitat, die aber durch Hyperimmunisierung mehr und mehr andere antigen verwandte Virusstamme um faßte (36 37) Schon immune Tiere antworten auf eine Impfung mit einer raschen hohen Antikorperbildung einem sogenannten Boostereffekt Im allgemeinen war etwa nach 7 Tagen der hochste Antikorpertiter erreicht der nach 3 Wochen schon wieder stark abgesunken war

Obwohl die Influenza eine Infektionskrankheit der Atemwege ist und es vermutlich aus schließlich in den Epithelzellen des Bronchialbaums und der oberen Atemwege zur Virus vermehrung kommt, wird der Korper durch eine naturliche Infektion meist zur Bildung von Antikorpern hohen Titers angeregt, die sich mit allen Antikorpernachweismethoden wie Kom plementbindung Neutralisation und Hamagglutinationshemmung nachweisen lassen. Man hat bei Frettchen festgestellt, daß ein Serumantikorperspiegel von 1 150 und daruber meist aus reichend ist, um gegen eine Reinfektion zu schutzen (38) Es wird angenommen, daß Anti korper in das Sekret der Bronchialwandzellen ubergehen und so die Zellinfektion entweder uberhaupt verhindern oder doch die Ausbreitung des Virus von bereits infizierten Zellen auf andere noch empfangliche aufhalten. Der im Blute selbst kreisende Antikorper durfte da gegen wenig Bedeutung haben Von besonderer Wichtigkeit fur eine gunstige Beeinflussung einer Infektion ist ein rasch ansteigender Antikorpertiter wie er nach homologen Reinfektionen oft gefunden werden kann (10) Der Schutz Effekt des humoralen Antikorpers scheint demnach teils von der Menge des z Z. der Infektion vorhandenen Antikorpers im Serum und teils von den Immunstoffen die als Antwort auf die Infektion vom Korper gebildet wer

den konnen abzuhangen Allerdings beruht die naturliche Immunitat gegen Grippe noch auf anderen Faktoren so vor allem bestimmten physiologischen und strukturellen Anderungen des Epithels im Respirationstrakt Man findet z B nach experimentellen Infektionen Epithel metaplasien im Bronchialbaum die volligen Schutz vermitteln und auch funktionelle Anderungen im Verhalten des Epithels gegen verschiedenste chemische Substanzen (38—42)

Versuche beim Menschen

Lebendvakzinen

Solche gunstigen Erfahrungen bei *immunologischen Studien* an *Versuchstieren* er mutigten bald zur Herstellung von Impfstoffen fur die Immunisierung des Menschen Man war besonders deshalb rasch bereit solche Praparate in den Versuch zu nehmen weil die Influenzavirusinfektion bei gesunden kraftigen Versuchspersonen meist kein sehr schweres Krankheitsbild erzeugt und bei parenteraler Infektion sowieso nicht mit einem Angehen der Infektion zu rechnen ist Allerdings ergab sich schon tierexperi mentell und vor allem aus epidemiologischen Beobachtungen daß die *Immunitat ge gen Grippe nur kurzdauernd* ist und daß man demnach auch von der Vakzination keinen langanhaltenden Impfschutz erwarten darf

Zunachst wurde versucht durch Versprayen von abgeschwachten lebenden Grippe virusstammen beim Menschen eine Immunitat zu erzeugen wie dies auch tierexperi mentell moglich gewesen war (43—46) Es kam danach zu Antikorperanstiegen doch wurde diese Immunisierungsweise bald wieder verlassen da man gleiche Schutzeffekte durch die mit weniger Risiko belastete Injektion inaktivierter Virusvakzinen erreichen konnte

Inaktivierte Vakzinen

Der Impfstoff

Wahrend man zunachst nur einen Virusstamm in den Impfstoff verarbeitete ging man nach Entdeckung der verschiedenen Grippevirustypen und ihrer Unterstamme immer mehr zu polyvalenten Impfstoffen uber die moglichst antigen differente Virus typen enthalten und den jungsten Virusisolierungen angepaßt sein sollten Heute ist es gebrauchlich *einen B Virusstamm und mindestens 2 A Stamme darunter einen* jungst isolierten A prime Stamm zu benutzen Praktische Versuche mit solchen Impf stoffen beim Menschen reichen bis 1937 zuruck Die ersten Vakzinen waren aber noch aus Lungen oder Milz von Frettchen oder Mausen hergestellt und enthielten daher große Mengen von Fremdeiweiß Erst die Eikulturmethoden lieferten virus reiche sterile billig herzustellende und an Fremdproteinen arme Vakzinen aus der infizierten Allantoisflussigkeit der Huhnerembryonen Mit dieser Zuchtungsmethode gelang auch eine kommerzielle Vakzineherstellung in großeren Quantitaten

Eine weitere Reinigung der virushaltigen Allantoisflussigkeit ist in verschiedener Weise moglich Praktisch verwendet wurde schon die Prazipitation durch Alaun Protamin Kalzium phosphat Aluminiumhydroxyd (25 27 30) mehrmaliges Einfrieren und Auftauen (47 48) Dialyse (30) Adsorption an Erythrozyten und spatere Elution in physiologischer NaCl

Lö ung ein Verfahren das eine starke Konzentrierung der Virussuspensionen erlaubt (23) oder auch Zentrifugation (24) Die Vakzine soll eine möglichst große Menge von antigen wirksamem Material enthalten was durch eine Konzentrierung technisch möglich ist Dieser Prozeß kann aber auch nicht ub r ein bestimmtes Maß hinaus getrieben werden da hoch gereinigte und konzentrierte Präparate vermehrt lokale und generalisierte Reaktionen beim Menschen hervorrufen (4) Das erwunschte Ziel bei der Vakzineherstellung ist demnach ein moglichst gereinigtes Präparat das aber noch ohne Gefahr einer nennenswerten Reaktion parenteral verabreicht werden kann

Die *Inaktivierung des Virus* in den Vakzinen erfolgt ublicherweise durch Formalin konzentrationen von 1 2000 bis 1 5000 gelegentlich aber auch durch UV Licht Senfgas oder Natriummercurithiosalicylat Im ubrigen stellte sich aber diese Inaktivierung der Grippe impfstoffe nie in ahnlicher Weise wie bei der Poliomyelitis als Problem da bei parenteraler Verabreichung selbst voll virulente Grippevirussuspension n keine Erkrankung hervorrufen Durch Adsorption an Erythrozyten und spätere Elution gewonnene polyvalente Vakzinen wurden fur die ersten großen Testversuche der Commission on influenza der US Armee 1944 verwendet (49)

Die *Herstellungsvorschrift* eines auch in Deutschland verwendeten Grippeimpfstoffes sei kurz wiedergegeben (26)

Befruchtete Huhnereier werden 12 Tage nach einer Bebrutung bei 38—38 3° C also im Beginn des 13 Bebrutungstages mit 0 1 ccm einer zweckmaßigen Verdunnung von virus haltiger Allantoisflussigkeit infiziert Die Verdunnung wird so gewahlt daß die Mehrzahl der infizierten Embryonen bei guter Infektion mehr als 48 Stunden am Leben bleibt Man fuhrt die Infektionskanule durch ein Loch in der Eischale uber der Luftkammer und durch diese hindurch Dann durchsticht man die Lederhaut mit der darunterliegenden Chorioallan tois Wahlt man eine hohere Bebrutungstemperatur so muß man entsprechend fruher infi zieren z B schon nach 10 Bebrutungstagen wenn man die Eier bei 39 C gehalten hat Fur die Weiterbebrutung der infizierten Eier liegt die optimale Temperatur je nach Virus stammen zwischen 35° und 37 C

48 Stunden nach der Infektion werden die Eier geoffnet indem am stumpfen Pol mit der Schere d e Eischale uber der Luftkammer abgeschnitten wird Die Lederhaut wird dann eingerissen und die unter der Chorioallantois liegende Flussigkeit herausgesaugt Dabei ist darauf zu achten daß keine Blutungen entstehen denn die Blutkorperchen des Embryo werden von dem Virus in ihrer eigenen Allantoisflussigkeit agglutiniert und binden dabei das Virus Um Blutungen zu vermeiden kann man die Eier einige Stunden vor dem Öffnen in den Kuhlschrank legen und sie erst nach dem Absterben der Embryonen öffnen

Die gesammelte extraembryonale Flussigkeit wird soweit sie einen genugenden Virus gehalt zeigt (Prufung an Erythrozyten) gem scht und durch Zusatz von 0 5 / der ublichen Formalinlosung abgetotet Der Erfolg kann gepruft werden durch intranasale Übertragung eines Tropfchens des Impfstoffes auf weiße Mause welche nach 10 Tagen getotet und anato misch untersucht werden Als Konservierungsmittel konnen Quecksilberpraparate (z B Sero-stab) verwendet werden Dagegen hat sich Phenol nicht bewahrt

Eine *Prufung auf antigene Kraft* der Vakzine kann an Mausen erfolgen die dann einer nasalen Testinfektion zusammen mit einer nicht immunisierten Kontrollgruppe ausgesetzt werden (Mauseschutzversuch) Allerdings haben sich diese Belastungsteste bei der Grippe nicht sehr bewahrt so daß man sich haufig damit begnugt einen Antikorperanstieg tierexperimentell nachzuweisen (26) Eine Verstarkung der anti genen Kraft der Vakzinen durch Zusatz von Adjuvantien wurde vielfach auch beim Menschen erfolgreich versucht Empfohlen wurden unter anderem Paraffinolemulsio nen (22) Aluminiumhydroxyd und Aluminiumphosphat (50)

Im Kuhlschrank aufbewahrte Impfstoffe haben eine *Haltbarkeit* uber 2 Jahre

In Deutschland werden Grippeimpfstoffe durch die Behringwerke Marburg her gestellt und jeweils mit neu isolierten Epidemiestammen erganzt Es handelt sich dem nach um eine *polyvalente Vakzine* welche A und B Stamme enthalt Den neuen

Chargen sind jetzt auch 240 hamagglutinierende Einheiten des erst 1957 isolierten Singapur Stammes zugesetzt der als Erreger der asiatischen Grippe bekannt wurde Die neuen Impfstoffe werden durch Differentialzentrifugation gereinigt und konzentriert Die antigene Wirkung wird durch nachfolgende Adsorption an Aluminiumhydroxyd gesteigert.

Daneben bringen die Behringwerke eine Virovaccine auf den Markt die neben den Grippevirusstammen noch abgetotete Bakterien die gewohnlich auf den Schleimhauten der Atemwege gefunden werden konnen wie Streptokokken Staphylokokken Haemophilus influenzae Pneumokokken u a sowie unspezifische Antigenkomplexe enthalt Zweck dieser kombinierten Vakzine soll es sein auch gegen die haufig gefahrlichen bakteriellen Sekundarinfektionen nach Grippeerkrankungen mitzuschutzen

In USA wurde 1957 ein monovalenter Impfstoff gegen den Singapur Stamm zur spezifischen Prophylaxe in großtem Umfang eingesetzt

Durchfuhrung der Impfung

Bei Massenimpfungen wird meist nur eine einzige Impfstoffdosis von 1 ccm verabreicht Hochgereinigte Grippevakzinen konnen bis zu 10 mg Virus pro ccm enthalten (51 24) doch werden fur die Praxis wesentlich schwachere Praparate ausreichen Besser sind 2 Impfungen zu je 0 5 ccm in 5 bis 10tagigem Abstand ohne Berucksichtigung des Lebensalters der Impflinge Schon nach einmaliger Impfstoffgabe tritt in wenigen Tagen ein spezifischer Antikorperanstieg auf doch erweist sich im Hinblick auf die hohe Typenspezifitat der Grippeviren eine 2 Injektion zur Erzielung eines breiteren anhaltenden Impfschutzes als zweckmaßig Um den Antikorperspiegel fur langere Zeit hoch zu halten sind laufende Revakzinationen etwa alle 4—6 Monate notig falls man nicht mit den durch Adjuvantien verstarkten Vakzinen impft Gewohnlich wird der Impfstoff subkutan appliziert aber auch intradermale und intramuskulare Impfstoffgaben sind moglich und durchgefuhrt worden

Ergebnissse der Grippeschutzimpfung

Der Erfolg einer Massenimpfung gegen Grippe hangt von verschiedenen *Voraussetzungen* ab

1 soll der Impfstoff in seiner antigenen Zusammensetzung weitgehend den Virusstammen entsprechen die den nachsten Influenzaausbruch vor dem die Vakzine schutzen soll verursachen

2 *muß es sich bei der zur Beurteilung des Impferfolgs* herangezogenen Epidemie von Respirationstrakterkrankungen vorwiegend um echte Grippeinfektionen handeln Man findet namlich oft kombiniert mit Grippeepidemien von diesen klinisch kaum abgrenzbare Erkrankungen die durch serologisch differente Viren wie z B Adenoviren oder durch andere noch unbekannte Erreger (oft als Influenza Y bezeichnet) bedingt sind, gegen die eine Grippevakzine selbstverstandlich nicht schutzen kann (52)

3 sollte die Vakzination nicht zu kurz aber auch nicht zu lange vor dem Krankheitsausbruch verabreicht worden sein (3 Wochen bis 3 Monate)

Da sich solche Faktoren selbstverständlich nicht im voraus überblicken lassen ist es nicht verwunderlich daß bei Impfversuchen sowohl über Erfolge wie Mißerfolge berichtet wurde Es bedarf offenbar besonders günstiger Voraussetzungen damit eine Grippeschutzimpfungsaktion einen entscheidenden Erfolg zeitigen kann

Die Schutzimpfungsaktionen in großem Umfang begannen noch während des zweiten Weltkriegs in USA und England nachdem *Stokes* u *Henle* (53) 1942 gezeigt hatten daß menschliche Freiwillige denen man intramuskulär inaktivierte A Virus Vakzinen aus Allantoisflüssigkeit verabreicht hatte resistent gegen eine durch Inhalierung gesetzte Reinfektion mit dem homologen Virustyp waren Der Schutz hält bis zu Monaten an Schon vorher (1941) hatten *Horsfall* u *Lennette* (54) mit einer „Komplexvakzine" aus Frettchenlunge und Milz die Grippe A Viren und Hundestaupe enthielt 3455 Personen in Instituten geimpft worauf die Ungeimpften doppelt so häufig an Grippe erkrankten Diese Vakzine war aber schwierig herzustellen und enthielt zuviel Fremdeiweiß Noch ältere Versuche an kleinen Gruppen Freiwilliger waren meist unbefriedigend verlaufen (55 56) Im Jahre 1943 wurden vor allem von *Francis* und *Salk* ausgedehnte Vakzinationsstudien unternommen die klarstellten *daß der beste Vakzinationserfolg dann zu erwarten war wenn der Impfstoff 3—4 Wochen vor der Belastungsinfektion gegeben wurde* (57)

Die erste ausgedehnte *Prüfung des Impfschutzes* wurde 1944 durch die Commission on influenza der US Armee bei mehreren tausend Soldaten durchgeführt (49 58 bis 64) Die formolisierte Vakzine stammte aus Allantoisflüssigkeit und war durch Adsorption an Erythrozyten und anschließende Elution gereinigt Sie enthielt die Stämme PR 8 und Weiß für die A-Gruppe und den B Stamm Lee Je 1 ccm wurde subkutan verabreicht. Plazebokontrollen erhielten anstelle des Impfstoffes Salzlösungen injiziert Die Impfung wurde von Oktober bis Dezember 1944 in verschiedenen Gegenden der USA durchgeführt Im November kam es zu einer schweren Influenza A Epidemie Nur in Kalifornien wurde kein nennenswerter Unterschied zwischen Geimpften und Ungeimpften gefunden sonst erwies sich der Impfstoff als sehr wirksam Das zusammengefaßte Ergebnis dieses Großversuches berichtet von 2 22% Influenzaerkrankungen bei 6263 Geimpften im Vergleich zu 7 11% bei 6211 Plazebokontrollen

Diese kontrollierte Untersuchung die unter sehr günstigen Voraussetzungen stand wurde in der ganzen Welt als klassisches Experiment eines Impfstoffprüfversuchs anerkannt Es hatte sich dabei statistisch einwandfrei ergeben daß eine künstliche Immunisierung gegen Influenza A möglich ist (s Tab 1)

In den folgenden Jahren gelang in weniger ausgedehnten Experimenten auch der Nachweis der Wirksamkeit einer solchen Mischvakzine bei Influenza B Epidemien (65—68)

Die erste große *Enttäuschung* erlebte man im Frühjahr 1947 als eine große Gruppe Geimpfter in Michigan und in der US Armee nach 3—4 Monaten einer Grippe A Epidemie ausgesetzt waren (69 70) Diesmal zeigte sich bei der *Antigenanalyse der* aus dieser Epidemie frisch isolierten Grippestämme der A Gruppe daß starke serologische Differenzen zu den in der Vakzine enthaltenen A Stämmen bestanden Es waren zum erstenmal die sogenannten A prime Stämme aufgetreten Durch *serologische* Untersuchungen bei Geimpften stellte man fest daß diese wohl Antikörper

Tabelle 1

Ergebnisse des amerikanischen Field Trial zur Überprüfung der Wirksamkeit der Grippeschutzimpfung (Commission on influenza 1944)

Gebiet	Vakzinations datum	Epidemieperiode	Zahl der Fälle		Influenzaerkrankungen absolut		Influenzaerkrankungen in %	
			Geimpft	Kontrollen	Geimpft	Kontrollen	Geimpft	Kontrollen
Cornell	9 Nov	23 Nov bis 18 Dez	498	484	15	43	3 01	8 86
N Y Med Schools	26 Okt bis 4 Nov	23 Nov bis 18 Dez	976	977	14	33	1 43	3 38
Princeton	2 Nov	23 Nov bis 18 Dez	590	560	17	46	2 88	8 20
Ruthers	1 Nov	22 Nov bis 18 Dez	606	606	7	42	1 15	6 93
C C N Y	19 Nov	7 Nov bis 18 Dez	1050	1055	14	75	1 33	7 10
Michigan	26 Okt bis 2 Nov	20 Nov bis 4 Dez	888	888	20	74	2 25	8 35
Minnesota	5 bis 13 Nov	21 Nov bis 13 Dez	599	607	16	15	2 68	9 06
Iowa	2 bis 4 Dez	29 Nov bis 25 Dez	599	599	11	40	1 83	6 67
California	19 bis 27 Okt	26 Nov bis 15 Jan	457	435	24	34	5 25	7 80
Total			6263	6211	139	442	2 22	7 11

gegen die A-Stämme der Vakzine gebildet hatten, aber keine gegen die Epidemiestämme der A-prime-Gruppe. Nach gleichsinnigen Erfahrungen in den Folgejahren (71) wurden die A-prime-Stämme mit in die Vakzine aufgenommen, worauf der Schutzeffekt der Vakzine wieder deutlich in Erscheinung trat, obwohl die A-prime-Stämme in ihrer antigenen Kraft den älteren A-Stämmen etwas nachstanden (19—22, 72—77).

Man entschloß sich daher vielfach zu einer Verstärkung der Vakzinen durch Zugabe von Adjuvantien, vor allem leichten, nieder viskosen Paraffinölen mit Emulgatoren. Dies brachte allerdings wieder den Nachteil, daß solche Impfstoffe vor allem bei subkutaner Verimpfung zu sterilen Abszessen (Paraffinomen) führen konnten, die nach intramuskulärer Gabe seltener auftraten (22). Der British Medical Research Council hat in jüngsten Jahren durch ein Committee on clinical trials of influenza vaccine mehrfach kontrollierte Impfaktionen durchgeführt, wobei auch die Salksche Erfahrung bestätigt werden konnte, daß mit solchen Adjuvantien eine beträchtliche Steigerung der immunogenen Fähigkeiten von Grippevakzinen möglich war (50, 78).

Seit dem 2. Weltkrieg wurden in vielen Kulturstaaten Impfaktionen gegen Grippe durchgeführt (79—86). Nach Angaben des Bundesgesundheitsamtes wurden im Bundesgebiet von 1946—1952 rund 2000 Impfungen gegen Grippe gemeldet, im wesentlichen in den Jahren 1950 und 1951. In etwas größerem Umfang wurde in Westberlin gegen Grippe geimpft, und zwar im Jahre 1949 bei 10296 Personen und im Jahre 1952 bei 3703 Personen (87).

Das in den letzten Jahren beobachtete milde Auftreten der Grippe sowie die teilweise enttäuschenden Erfahrungen mit den Grippeimpfstoffen haben das Interesse an einer aktiven Schutzimpfung relativ gering gehalten. Es hatte sich ja außerdem herausgestellt, daß der *Impfschutz nur kurzdauernd* ist. Man muß ferner stets befürchten, daß dieser Impfschutz durch das Auftreten neuer Virusvarianten durchbrochen wird. So wurden auch in neuester Zeit wieder serologisch differente A-Virustypen bei Epidemien isoliert (5, 94). Es steht sogar zu erwarten, daß gerade die schweren pandemischen Ausbrüche, die vor allem gefürchtet werden und die uns z. B. aus der Zeit nach dem ersten Weltkrieg bekannt sind, durch solche neuen, plötzlich einbrechenden Varianten ausgelöst werden, gegen die Vakzinen aus älteren Grippevirusstämmen nicht oder nur unwesentlich zu schützen vermögen. Jedenfalls wird man bemüht sein müssen, das Antigenprofil der verwendeten Grippeimpfstoffe nach den jüngst isolierten Grippestämmen auszurichten.

Nebenwirkungen und Komplikationen

Das Virusantigen selbst scheint für die bei etwa 1—2% der Impflinge beobachteten febrilen Allgemeinreaktionen nach Grippeschutzimpfung sowie auch für die Lokalreaktionen verantwortlich zu sein (88). Dabei zeigen sich lokal eine intensive Rötung und Schwellung, sowie Fieber bis 39° C, Kopfweh und allgemeines Krankheitsgefühl. Besonders häufig sind solche Nebenreaktionen durch hochgereinigte Vakzine bei Kindern, denen man deshalb eine geringere Impfstoffdosis verabreichen sollte als den Erwachsenen (89). Eine besondere Gefahr können die in den Eivakzinen enthaltenen Spuren von Eiereiweißantigenen bilden, die bei Sensibilisierten schon einmal zu tödlichen anaphylaktischen Schocks geführt haben (90). Es wird daher zweckmäßig sein,

durch intrakutane Vortestung mit 0 02 ccm Vakzine die Eiklarüberempfindlichkeit des Impflings auszuschließen Bei Allergikern ist eine Desensibilisierung durch frak tionierte Impfstoffgaben moglich An Prazipitate adsorbierte Vakzinen konnen in dieser Hinsicht gefahrloser verimpft werden (4) Die neuerdings vermehrt benutzte Moglichkeit Grippeviren auf Gewebekulturen zu zuchten wird vielleicht in naher Zukunft zum Ersatz der Eivakzinen fuhren (91 92)

Indikation und Gegenindikation

Man wird heute die Grippeschutzimpfung nicht allgemein empfehlen konnen Dafur ist der Impfschutz zu kurzdauernd denn man mußte fast jedes Jahr nachimpfen was wegen der Sensibilisierungsmoglichkeiten mit den derzeitigen Eivakzinen sowieso auf Bedenken stoßt Die Impfung kommt aber in Frage wenn die Seuchenlage bedrohlich wird Man wird bei einem guten Seuchenuberwachungsdienst wie er durch die Grippezentren der WHO durchgefuhrt wird noch rechtzeitig zahlreiche Gefahrdete durch Impfung schutzen konnen da sich Grippeepidemien monatelang in verschiedenen Wellen und Nachschuben hinziehen konnen Die Impfstoffhersteller sollten in der Lage sein in etwa 14 Tagen solche Impfstoffe bereitzustellen wobei dann der in dieser Epidemie isolierte Stamm in den Impfstoff hinein verarbeitet wer den mußte Ob es moglich sein wird im Notfall schnell genug solche Vakzinen bereit zustellen bedarf noch der praktischen Erprobung

Gegenindikationen der Grippeschutzimpfung sind wie bei allen Impfungen akute Erkrankungen und bei den Eivakzinen eine Eiklarüberempfindlichkeit Von anderen Impfungen sollte ein Abstand von 4—6 Wochen eingehalten werden

Passive Immunisierung

Eine Serumprophylaxe der Influenza hat bisher keine praktische Bedeutung er langt nachdem Versuche mit großen Dosen von spezifischen Pferdeseren unbefrie digende Ergebnisse zeitigten (41) Angeblich sollen Inhalationen von 2—3 ccm ver nebelten Antiserums das Angehen der Infektion reduzieren (93)

SCHUTZIMPFUNG GEGEN ADENOVIRUSINFEKTIONEN

Die Entwicklung von technisch einfach zu handhabenden Gewebekulturmethoden zur Zuchtung von Viren hat in neuester Zeit zur Entdeckung einer großen Zahl bisher unbekannter Virusstamme gefuhrt von denen die Adenoviren (APC-Viren) sowohl hinsichtlich ihrer Eigenschaften wie ihrer pathogenen Bedeutung am besten bekannt sind Ursprunglich entdeckt bei Versuchen menschliches Tonsillengewebe in Gewebe kulturen zu zuchten und spater bei katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luft wege und Konjunktiven (1—4) konnten diese Viren durch den gemeinsamen Besitz eines nicht typen sondern gruppenspezifischen loslichen komplementbindenden Anti

gens naher charakterisiert und zusammengefaßt werden (5) Man kennt heute bereits 14 *im Neutralisationstest serologisch unterscheidbare Virustypen* von denen 12 beim Menschen isoliert wurden (6) Bezuglich der pathogenen Bedeutung der einzelnen Typen haufen sich langsam durch laufende atiologische Untersuchungen Erfahrungen an Die Typen 4 und 7 scheinen sowohl eine primare atypische Pneumonie verursachen zu konnen als auch eine akute Erkrankung der Atemwege unter dem Bild einer kurzdauernden fieberhaften Pharyngitis und Bronchitis mit Heiserkeit und Husten. Solche Epidemien sind in USA vor allem bei Rekruten beobachtet worden die dann zum großten Teil hospitalisiert werden mußten

Es lag demnach schon fruh ein Bedurfnis fur eine Schutzimpfung gegen diese Infektionen vor Im Gegensatz dazu scheinen die Typen 1 2 u 5 vor allem bei Kindern akute fieberhafte Katarrhe hervorzurufen Typ 3 macht das klinische Bild des „Pharyngokonjunktivalfiebers welches ebenfalls vielfach bei Kindern angetroffen wird *Typ 6* und *10* verursachen eine Konjunktivitis und *Typ 8* gilt als *Erreger der epidemischen Keratokonjunktivitis*" Es ist aber kein Zweifel daß sehr viele der Adenovirusinfektionen latent verlaufen konnen (7)

Die Adenoviren lassen sich gut auf HeLa Zellkulturen aber auch auf Affennierenzellen wie die Poliomyelitisviren zuchten und in beliebigen Mengen und in hoher Konzentration gewinnen Die Erfahrungen die man bei der Entwicklung der Poliomyelitisimpfstoffe gewonnen hatte, ließen sich demnach weitgehend auf die Adenoviren ubertrag n. Auch hier war das Impfproblem durch das Vorkommen verschiedener immunologisch differenter Virusstämme kompliziert. Man wählte fur die bisher hergestellten Impfstoffe die Virustypen aus deren pathogene Bedeutung weitgehend gesichert war nämlich die Typen 3 4 und 7

Die Schutzimpfung mit Adenoviren ist noch im Versuchsstadium. *Erste Impfversuche* an Freiwilligen fuhrten *Huebner* u Mitarb (8) durch wobei sie einen Typ 3 Stamm verwendeten Die Vakzine wurde durch Formalin Inaktivierung (1 4000) aus Gewebekulturuberstand von Affennierenzellkulturen gewonnen auf denen sich dieser Virusstamm vermehrt hatte Das Formalin konnte 24 Stunden bei 36° C einwirken und dann noch 17 Tage lang bei 2—4° C Danach wurde es mit Natriumbisulfit neutralisiert. Daneben wurde eine hitzeinaktivierte (bei 56 C fur 30 Minuten) Vakzine verwendet Die Sicherheitsteste auf Freisein von lebendem Virus erfolgten auf Gewebekulturen An Kaninchen wurde die antigene Kraft der Vakzine ausgetestet. Es ergab sich daß die Formolvakzine wirksamer war als der hitzeinaktivierte Impfstoff 45 Personen die keine oder nur niedrige Antikorpertiter gegen das APC-Typ 3 Virus besaßen wurden mit je 2 ccm Impfstoff intramuskular im Abstand von 8—12 Tagen zweimal geimpft Außerdem wurden 0 1 ccm intradermal bei der ersten Impfung verabreicht. Impfreaktionen und postvakzinale Erkrankungen wurden nicht beobachtet Bei den Impflingen *wurden sowohl die postvakzinalen Antikorperanstiege studiert* wie auch eine experimentelle Belastungsinfektion gesetzt durch Aufstreichen einer Verdunnung des Typ 3 APC auf die Bindehaut und zehntagige Nachbeobachtung 78% der Versuchspersonen zeigten nach d r Vakzination Antikorperanstiege Die Belastungsinfektionen die auch bei zahlreichen nichtvakzinierten Kontrollpersonen gesetzt wurden fuhrten bei diesen meist um den 7 Tag zu einer kurzdauernden Konjunktivitis Wahrend Kontrollpersonen ohne Antikorper vor der Belastungsinfektion zu 90% erkrankten, kam es bei Vakzinierten und Kontrollpersonen mit Antikorpern nur bei 27% zu einer Konjunktivitis Beide Arten der Vakzine schienen wirksam zu sein

In ahnlicher Weise machten 1955/56 *Bell* (9) und Mitarbeiter einen ausgedehnteren Impfversuch bei etwa 4000 Matrosenrekruten mit einer Formolvakzine der Typen 3 4 und 7 Auf eine einmalige Injektion von 2 ccm intramuskular bildeten sich meist leicht nachweisbare neutralisierende Antikorper 12 000 nichtvakzinierte Matrosen dienten als Kontrollen Bei der Nachbeobachtung im Januar Februar 1956 litten die Vak zinierten zu 50—70 % weniger an febrilen Erkrankungen der Atemwege als die Nicht geimpften

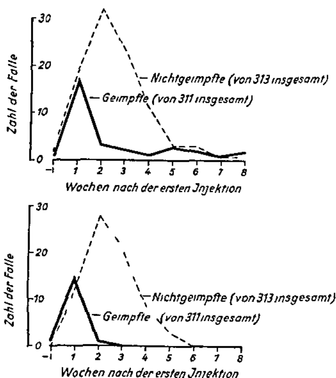


Abb 1 Vorkommen von akuten Erkrankungen der Atemwege die zur Hospitalisierung bei Vakzinierten und Nichtgeimpften fuhrten Oben Alle Erkrankungen Unten Nur APC Virusinfektionen

Eine sehr grundliche Studie uber die APC Virus Impfungen mit den Typen 4 und 7 fuhrten ferner *Hilleman* und Mitarbeiter (10—12) bei Rekruten wahrend des Ablaufs einer APC Virus Epidemie durch Etwa eine Woche nach der Impfung war der Impf schutz nachweisbar In den folgenden sieben Wochen wurden von 311 geimpften Rekruten nur 4 8 % wegen fieberhaften Infekten der oberen Luftwege hospitalisiert im Gegensatz zu 23 8 % der Kontrollgruppe von 313 Rekruten die Plazeboinjektionen erhalten hatten (Abb 1)

Bei der Herstellung und Prufung dieser bivalenten Vakzine wurde festgestellt daß nicht nur gegen die homologen zwei Virustypen 4 und 7 Antikorper gebildet wurden sondern auch gegen den heterologen Typ 3 Die durch die Impfung mit formolinakti vierter Vakzine erreichbaren Antikorpertiter entsprachen denen nach naturlicher In

fektion Die Vakzine erwies sich als ungefahrlich und verursachte keine nennenswerten Reaktionen Sie wurde wie der Poliomyelitisimpfstoff nach Salk durch Formolinaktivierung von infektioser Gewebekulturflussigkeit von Affennierenzellen nach Filtration hergestellt Schon eine einzige Vakzinedosis von 1 ccm intramuskular erwies sich als ebenso wirksam wie zwei oder drei Injektionen

Nach diesen vorlaufigen Versuchsergebnissen bei bisher rund 4400 Vakzinierten ist die *aktive Impfung gegen APC Viren fur entsprechend gefahrdete Personenkreise ein aussichtsreiches Verfahren* Eine kommerzielle Impfstoffherstellung hat in den USA begonnen Die APC-Virusinfektionen scheinen vor allem bei Rekruten eine nennenswerte Rolle zu spielen wahrend sie nach Erfahrungen aus USA bei Zivilpersonen viel seltener vorkommen *Impfaktionen* scheinen daher *vor allem bei der Armee indiziert* zu sein *Evans* (13) untersuchte z B 290 akute fieberhafte Erkrankungen bei Studenten von denen nur 2% APC-Virusinfektionen waren Gleiche Erfahrungen machten *Dingle* und Mitarbeiter (14) bei Familienuntersuchungen in Cleveland und *Tyrell* (15) bei Reihenuntersuchungen von Zivilpersonen mit der Komplementbindung Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungen bei Rekruten in Kalifornien aber auch im Osten der Vereinigten Staaten, bei denen bis zu 80% der febrilen Atemwegsinfektionen als APC-Virusinfektionen erkennbar waren (16—18) In Deutschland sind die Untersuchungen uber das Vorkommen der APC-Virusinfektionen uber erste orientierende Studien noch nicht hinausgekommen (19—21) Nach eigenen Erfahrungen mit der Komplementbindung besteht aber auch eine breite Durchseuchung der Bevölkerung (22 23) doch machen die APC-Infektionen kaum mehr als 3% der akuten febrilen Infektionen der Atemwege im Kindesalter in Deutschland aus (24)

Zusammenfassung

Die *Grippeschutzimpfung* ist unter geeigneten Voraussetzungen ein brauchbares Mittel zur Prophylaxe von Grippevirusinfektionen Der vermittelte Schutz schwankt allerdings innerhalb weiter Grenzen und hangt von der antigenen Kraft der Vakzine den darin enthaltenen Virusstammen dem Abstand zur Impfung und der Applikationsweise ab Der *Impfschutz* ist auch bei den durch Adjuvantien verstarkten Vakzinen relativ kurzdauernd und betragt nicht viel mehr als 1—2 Jahre Dies mag zum Teil auch daran liegen daß der Antikorper im Blut fur die Zellinfektion im Respirationstrakt irrelevant ist und daß nur der ins Bronchiallumen sezernierte Antikorper zur Wirkung kommen kann Der *Wert* der Grippeschutzimpfung wird weiter eingeschrankt durch die Erscheinung der Antigendrift bei den Erregern der Grippeepidemien Man wird daher das Antigenprofil der Impfstoffe unter Einbeziehung der A und B Stamme moglichst nach den jungst isolierten Grippeviren richten mussen. Die Grippeschutzimpfung kann daher nicht zur allgemeinen Anwendung empfohlen werden. Sie durfte heute *nur bei akuter Seuchengefahr* zur Anwendung kommen, um bereits in Gang befindliche Epidemien an ihrer weiteren Ausbreitung zu hindern oder zum Erloschen zu bringen Sowohl die Tierlungenvakzinen wie die Eivakzinen konnen wegen des Gehalts an Fremdproteinen gelegentlich einmal schwere Allgemeinreaktionen verursachen doch fuhrt auch das Grippevirusantigen selbst selten zu lokalen oder generalisierten Reaktionen Ob es gelingt, diese Nachteile durch neuere Gewebekulturvak

zinen zu beseitigen oder zu vermindern bleibt abzuwarten Als *Impfdosis* werden gewohnlich 2mal 0 5 ccm subkutan im Abstand von 10 Tagen oder auch nur einmal 1 ccm Vakzine (z B der Behringwerke) injiziert

Die *Schutzimpfung gegen Adenovirusinfektionen* befindet sich noch im Versuchsstadium Die bisherigen Impfstoffe enthalten meist die Typen 3 4 und 7 dieser Virusgruppe die als Erreger akuter Infektionen der oberen Luftwege und Konjunktiven vor allem bei Soldaten gehauft beobachtet werden Praktische Impfaktionen wurden bisher bei der US Armee mit gutem Erfolg durchgefuhrt Die Impfstoffe werden ahnlich wie die Poliomyelitisvakzinen von infizierten Affennierenzellkulturen gewonnen und durch Formalin inaktiviert Die *Antikorperreaktion* nach solcher Impfung ist schon nach einmaliger Vakzinegabe recht gut Die kommerzielle Impfstoffherstellung hat in USA bereits begonnen

Schrifttum

(Grippeschutzimpfung)

1 Smith W C H Andrewes & P P Laidlaw Lancet II 66 1933
2 Hirst G K Science 94 22 1941
3 Haas R Mtschr Kinderhk 104 76 1956
4 Stuart Harris C H Influenza Edward Arnold Co London 1953
5 Isaacs A Lancet Nr 6950 960 1956
6 Smith W C H Andrewes & P P Laidlaw Brit J Exper Path 16 291 1935
7 Francis T & T P Magill J Exper Med 62 505 1935
8 Francis T J Exper Med 69 283 (1939)
9 Burnet F M Brit J Exper Pathol 19 388 1938
10 Sugg J Y & P P Magill Proc Soc Exper Biol N Y 63 1 1946
11 — Proc Soc Exper Biol N Y 65 233 1947
12 Burnet, F M Austr J Exper Biol Med Sc 19 291 1941
13 Smith W & C H Andrewes Brit J Exper Path 19 293 1938
14 Eaton M D & H E Pearson J Exper Med 72 635 1940
15 Burnet F M Brit J Exper Path 18 37 1937
16 Andrewes C H & W Smith Brit J Exper Path 20 305 1939
17 Hyde R R & J Chapman Amer J Hyg 26 116 1937
18 Friedewald W F Science 99 453 1944
19 Salk J E A M Laurent & M L Bailey Amer J Publ Health 41 669 1951
20 Salk, J E & A M Laurent J Exper Med 95 429 1952
21 Salk J E M L Bailey & A M Laurent Amer J Hyg 55 439 1952
22 Salk J E M Contakos A M Laurent M Sorensen A J Rapalski I H Simmons & H Sandberg J Amer Med Assoc 151 1169 1953
23 Francis T & J E Salk Science 96 499 1942
24 Stanley W M J Exper Med 81 193 1945
25 Salk, J E Science 101 122 (1945)
26 Bieling R & H Heinlein Die Grippe Johann Barth Leipzig 1949
27 Bodily H L M Corey & M D Eaton Proc Soc Exper Biol N Y 52 165 1943
28 Fairbrother R W Lancet I 1269 1938
29 Fairbrother R W & A E Martin Lancet I 718 1938
30 Henle W & G Henle J Exper Med. 84 639 1946
31 Salk, J E G J Lavin & T Francis J Exper Med 72 729 1940
32 Henle W & G Henle J Exper Med 85 347 1947
33 Stock C C & T Francis J Immunol Baltimore 47 303 1943
34 Nagaki D T Haga K Iwasaki Y Nakase & F Uchiyama Kitasato Arch Exper Med 27 1 1954
35 Fong J J Immunol 76 33 1956

36 Friedewald W F J Exper Med 78 347 1943
37 Taylor R M & M Dreguss J Inf Dis 68 79 1941
38 Francis T & C H Stuart Harris J Exper Med 68 813 1938
39 Straub M Congresso IV Internazionale di Patol compar 2 197 1939
40 Straub M J Pathol Bact 50 31 1940
41 Stuart Harris C H & T Francis J Exper Med 68 803 1938
42 Francis T & C H Stuart Harris J Exper Med 68 789 1938
43 Smorodintseff A A & S M Ostrovskaya J Path Bact 44 559 1937
44 Burnet, F M & D Lush Brit J Exper Pathol 19 17 1938
45 Bull D R & F M Burnet Med J Austr 1 389 1943
46 Mawson J & C Swan Med J Australia 1 394 1943
47 Hirst, G K E R Rickard & L Whitman Proc Soc Exper Biol N Y 50 129 1942
48 Hirst G K E R Rickard & W F Friedewald J Exper Med 80 265 1944
49 Commission on influenza U S Army J Amer Med Assoc 124 982 1944
50 Medical Research Council Brit Med J Nr 4847 1173 1953
51 McLean, J W D Beard A R Taylor D G Sharp & J W Beard J Immunol 51 65 1945
52 Van Rooyen, C E & A J Rhodes Virus diseases of man. The Williams and Wilkins Comp Baltimore 1951
53 Stokes J & W Henle J Amer Med Assoc 120 16 1942
54 Horsfall F L & E H Lennette J Exper Med 73 327 1941
55 Andrewes C H Brit Med J 2 513 1937
56 Stuart Harris C H W Smith & C H Andrewes Lancet I 205 1940
57 Salk, J E H E Pearson, P N Brown & T Francis J Clin Invest 24 547 1945
58 Francis T Amer J Hyg 42 1 1945
59 Rickard, E R M P Thigpen & J H Crowley Amer J Hyg 42 12 1945
60 Hale W M & A P McKee Amer J Hyg 42, 21 1945
61 Eaton M D & C Meiklejohn Amer J Hyg 42, 28 1945
62 Hirst, G K N Plummer & W F Friedewald Amer J Hyg 42, 45 1945
63 Salk, J E W J Menke & T Francis Amer J Hyg 42, 57 1945
64 Magill T P N Plummer W G Smillie & J Y Sugg Amer J Hyg 42, 94 1945
65 Francis T J E Salk & W M Brace J Amer Med Ass 131 275 1946
66 Hirst, G K, A Vilches O Rogers & C L Robbins Amer J Hyg 45 96 1947
67 Hennessy A V E Minuse F M Davenport & T Francis Amer J Hyg 58 165 1953
68 Philip R N J A Bell D J Davis M O Beem & P M Beigelman Amer J Publ Health 44 34 1954
69 Francis T J E Salk & J J Quilligan Amer J Publ Health 37 1013 1947
70 Smadel J E Bull U S Army Med Dep 7 795 1947
71 Loosli C G, J Schoenberger & G Barnett J Lab Clin Med 33 789 1948
72 Meiklejohn G C H Kempe W G Thalman & E H Lennette Amer J Hyg 59 241 1954
73 Hawkins G F C L A Hatch & J C McDonald Brit Med J Nr 5003 1200 1956
74 Davenport F M & A V Hennessy J Exper Med 104 87 1956
75 Manz, A Zbl Arbeitsmed Darmstadt 4 140 1954
76 Haapanen E & L Noro Arh Hig Rada Zagreb 4 521 1953
77 Verlinde J D O Makstenieks & C A G Nass Ned tschr geneesk 98 559 1954
78 Medical Research Council Brit Med J 2 1229 1955
79 Bernstein A Schweiz med Wschr 82, 717 1952
80 Davenport, F M A V Hennessy S H Bernstein O F Harper & W H Klingensmith Amer J Publ Health 47 1138 1955
81 Verlinde I D O Makstenieks Ned tschr geneesk 98 2589 1954
82 Zanski J & M Stasik Przegl epidemjol Warszawa 10 117 1956
83 Bilek, M S Forys J Kalczynski, M Leczycka, L Malski & W Swiechowska Przegl. epidemjol Warszawa 10 121 1956
84 Przesmycki, F L Sawicki & H Dobrowolska Przegl epidemjol., Warszawa 10 127 1956

85 Pontecorvo M & L Picciotto Riv Ist sieroterap ital 28 390 1953
86 Giordano G & G Pino Riv Ist sieroterap ital 28 436 1953
87 Meier E Arztl Wschr 11 521 1956
88 Salk J E J Immunol 58 369 1948
89 Quilligan J J T Francis & E Minuse Amer J Dis Child 78 295 1949
90 Ratner B & S Untracht J Amer Med Ass 132 899 1946
91 Henle W J Exper Med 101 25 1955
92 Haas R & H Wulff Giorn di Microbiol 1 65 1955
93 Smorodintseff A A A G Gulamow & O M Tschalkina Zschr klin Med 138 756 1949 Biol Med 84 570 1953
94 Lippelt H & E Mannweiler Dtsch med Wschr 82 1692 1957

Schrifttum

(Adenovirusschutzimpfung)

1 Rowe W P R J Huebner Gilmore L K R H Parrott & T G Ward Proc So Exper Biol Med 84 570 1953
2 Hilleman M R & J H Werner Proc Soc Exper Biol Med 85 183 1954
3 Jawetz E L Hanna S J Kimura & P Thygeson Amer J Ophth 41 231 1956
4 — Arch Int Med 98 71 1956
5 Huebner R J W P Rowe T G Ward R H Parrott & J A Bell N England J Med 251 1077 1954
6 Rowe W J Hartley & R Huebner Proc Soc Exper Biol Med 91 260 1956
7 JAMA Editorial J Amer Med Ass 163 40 1957
8 Huebner R J Bell W Rowe T Ward R Suskind J Hartley & R Paffenbarger J Amer Med Ass 159 986 1955
9 Bell J W Rowe J Engler R Parrott & R Huebner J Amer Med Ass 157 1083 1955
10 *Hilleman M R Stallones R Gauld M Warfield & S Anderson Proc Soc Exper Biol* Med 92 377 1956
11 Hilleman M M Warfield S Anderson & J Werner J Amer Med Ass 163 4 1957
12 Stallones R M Hilleman R Gauld M Warfield & S Anderson J Amer Med Ass 163 9 1957
13 Evans A S J Amer Med Ass 162 1178 1956
14 Dingle J H Proc Roy Soc Med 49 259 1956
15 Tyrell D A Lancet 6957 1326
16 Hilleman M J Werner C Adair & A Dreisbach Amer J Hyg 61 163 1955
17 Hilleman M J Werner H Dascomb R Butler & M Stewart Amer J Hyg 62 29 1955
18 Berge T B England C Mauris H Shuey & E Lennette Amer J Hyg 62 283 1955
19 Mumme C Klinik 51 453 1956
20 Glander R G A v Harnack & H Lippelt Dtsch med Wschr 81 1147 1956
21 Breckhoff E Dtsch med Wschr 81 1149 1956
22 Vivell O R Zintz & R Deibel Dtsch med Wschr 82 100 1957
23 Vivell O & R Zintz Freiburger Med Gesellschaft 27 11 1956
24 Vivell O R Deibel & H W Buhn Dtsch med Wschr im Druck

IMMUNISIERUNG GEGEN MASERN, RÖTELN, WINDPOCKEN, MUMPS UND HEPATITIS

von H. Spiess

Eine Impfprophylaxe gegen die hier zu besprechenden Viruskrankheiten hat wegen des meistens gutartigen Krankheitsverlaufes nicht die weitreichende Bedeutung wie z. B. die Diphtherie-Schutzimpfung. Dennoch kann ein Schutz vor Masern, Röteln, Windpocken, Meningitis oder ansteckender Gelbsucht für Kranke oder zur Hemmung der Infektionsausbreitung in Gemeinschaften von großem Wert sein. Darüber hinaus gewinnt die hier abgehandelte Impfprophylaxe durch die neueren Kenntnisse über Fehlbildungen am Kinde durch Erkrankung der Mutter während der ersten Schwangerschaftsmonate besonderes Interesse. Somit gehören auch die folgenden prophylaktischen Maßnahmen zum Rüstzeug des Arztes.

Masernprophylaxe

Aktive Schutzimpfung

Eine aktive Schutzimpfung gegen Masern ist schon vor 200 Jahren von *Monro* vorgeschlagen und 1758 von *F. Home* (1) in Edinburgh versucht worden. Mit dem Blute von Masernkranken getränkte Baumwolle wurde auf die ausgebluteten Wunden zweier Hautschnitte am Arm des Impflings gedrückt. Später inokulierte *Home* das Blut von Masernkranken.

1842 wurden in Ungarn durch Skarifikation 1[illegible] Menschen gegen Masern geimpft. 7% reagierten nicht auf die Impfung, die übrigen bekamen am 7. Tage Fieber und am 9.—10. Tage ein Exanthem mit anschließender Schuppung. Diese Daten kehren in verschiedenen späteren Arbeiten wieder. *Degkwitz* sah am 9.—10. Tag nach der Injektion von 1:6 bis 1:8 verdünnten Masernblutes abgeschwächte Masern auftreten. Man versuchte auch, die aktive mit der passiven Impfung zu kombinieren oder injizierte auf 50° C erhitztes Masernblut. *Debré* u. *Joannon* (2) wollten aktiv immunisieren, indem sie Kleinkindern erst auf 1:800, später auf 1:400 (dosis infectio minima) verdünntes Blut injizierten, das zu Beginn der Masern entnommen worden war. In dieser Konzentrationsfolge injiziert, beobachteten sie keine Masernerkrankungen, wohl eine folgende Immunität, die über Wochen erkennbar war. Daß die Autoren das Blut kurz nach Beginn der Masern übertrugen, war sicher sinnvoll, denn wir wissen heutzutage, daß Masernviren am besten [illegible] Tage nach Ausbruch des Exanthems aus dem Blute zu züchten sind (3). *Tanguchi* (4) verimpfte Masernvirus nach erfolgter Kaninchenpassage. Beim Menschen konnte er jedoch damit keinen eindeutigen Impferfolg erzielen.

Die aktive Masernschutzimpfung hat sich nicht durchsetzen können, da man mit der Übertragung von Blut auch die Übertragung anderer Krankheiten fürchten mußte und die injizierte oder inokulierte Virusmenge nicht genau dosierbar und damit die künstliche Infektion nicht steuerbar war. Erst die gelungene Züchtung des Masernvirus (5) eröffnete neue Ausblicke. So werden neuerdings aus Japan gelungene Versuche der aktiven Masernschutzimpfung berichtet (6).

Passive Immunisierung
mit Masernrekonvaleszentenserum

Eine wirksame passive Immunisierung ist seit der Erprobung (1919) und Einführung des Masernrekonvaleszentenserums durch *Degkwitz* (7) möglich. Kurz zuvor war von französischen Autoren (8) über die Wirkung des menschlichen Rekonvaleszentenserums in einem Fall berichtet worden. Versuche mit Tierserum sind nicht gelungen.

Der höchste Antikörpergehalt besteht im Masernrekonvaleszentenblut am 7.—9. Tage nach der Entfieberung (7). Zu dieser Zeit sollte daher das Blut zur Masernrekonvaleszentenserum-Gewinnung abgenommen werden, nach *Debré* innerhalb 40 Tagen nach der Erkrankung.

Herstellung des Masernrekonvaleszentenserums: Sterile Entnahme des Blutes von WaR-negativen und sonst gesunden Rekonvaleszenten (cavete Hepatitisübertragung!). Mischserum von mindestens 3 Spendern ist zu bevorzugen.

Nach 3stündiger Aufbewahrung im Kühlschrank wird das Blut zentrifugiert und das Serum steril entnommen. 3 ccm davon werden zur bakteriologischen Sterilitätsprüfung gegeben. Zur Konservierung des Rekonvaleszentenserums werden 2,5 ccm Phenolglyzerin (10%ig) zu 100 ccm Serum gegeben (29). Nach steriler Abfüllung von je 4 ccm in Ampullen (9) und deren Beschriftung mit Registratur von Spendern und Herstellungsdatum wird das Serum im Kühlschrank aufbewahrt. *Erst nach Bestätigung der Keimfreiheit des Masernrekonvaleszentenserums* durch das Ergebnis der Sterilitätsprüfung darf es verwendet werden.

Die *Dosierung* des Masernrekonvaleszentenserums erfolgt in Schutzeinheiten (s. Tab. 1). Bis zum 4. Tage post infect. 3,5 ccm Masernrekonvaleszentenserum (= 1 Schutzeinheit) intramuskulär injiziert schützen ein Kind bis zum Alter von 4 Jahren mit großer Wahrscheinlichkeit vor der Erkrankung. Am 5. und 6. Tage sollen 2 E gespritzt werden. Bei späteren Gaben von Masernrekonvaleszentenserum ist ein Schutz unsicher und nach dem 7. Tage post infect. nutzlos. Für Schulkinder sollte die Dosis der Tabellenangabe entsprechend erhöht werden. Bei der Berechnung des Infektionstermins ist zu beachten, daß die Masern 2 Tage vor Ausbruch des Exanthems besonders ansteckungsfähig sind.

Tab. 1. Dosierung des Masernrekonvaleszentenserums nach *Degkwitz / de Rudder* (10)

	Alter in Jahren	1.—4. Inkubationstag: „Mitigierte Masern"	1.—4. Inkubationstag: Unterdrückung der Krankheit	5.—6. *Inkubationstag*	7. *Inkubationstag*
Gesunde Kinder	1—4	4/5 Schutzeinheit	1 Schutzeinheit	2 Schutzeinheiten	3 Schutzeinheiten
	über 5	1 Schutzeinheit	2 Schutzeinheiten	3 Schutzeinheiten	—
Kranke, insbesondere kachektische Kinder	1—4	—	2 Schutzeinheiten	3 Schutzeinheiten	—
	über 5	—	3 Schutzeinheiten	4 Schutzeinheiten	—

Die *Dauer* der passiven Immunität durch Masernrekonvaleszentenserum beträgt etwa 3 Wochen, wenn nicht gleichzeitig eine Infektion und damit die aktive Antikörperbildung erfolgt. Tritt zur Zeit der wirksamen Prophylaxe eine Infektion ein

die unbemerkt oder als mitigierte Erkrankung verlaufen kann scheint ein uber Jahre dauernder aktiv erworbener Masernschutz zu entstehen (11) In den ersten 3—4 Tagen injiziert bietet das Masernrekonvaleszentenserum also einen weitgehenden Schutz vor der Erkrankung Nach spaterer Gabe erhöht sich die Erkrankungshaufigkeit bis zu 1/3 der Vorbehandelten konnen Masern bekommen bei wenigen Kindern ist gar keine Schutzwirkung festzustellen

Als Ersatz für das nicht immer vorhandene Masernrekonvaleszentenserum ist zur Masernprophylaxe *Erwachsenenserum* oder Serum von Kindern die früher Masern gehabt haben empfohlen worden Hiervon sind hohere Dosen notwendig um uberhaupt eine Schutzwirkung zu erzielen *Degkwitz* empfahl insgesamt 40—50 ccm *Debré* 4 ccm pro Lebensjahr intramuskulär zu geben

Als *käufliche Serumkonserven* stehen das Homoseran aus Retroplazentarblut oder das Serum der Behringwerke zur Verfugung

Aus einem Bericht des Medical Research Council (1950) (12) ist ersichtlich, daß 5 ccm Erwachsenenserum innerhalb der ersten 3 Tage nach der Infektion verabfolgt, noch bei fast der Halfte der Exponierten einen Schutz vermitteln der aber deutlich hinter dem durch Gammaglobulin ubertragenen zurucksteht

Guten Masernschutz vermittelt eine *intravenose Bluttransfusion* (5—15 ccm/kg Korpergewicht) die selbstverstandlich nur bei gegebener Indikation (s u) und nach der Blutgruppenuntersuchung in Frage kommt

Auf *intramuskulare Blutinjektion* sollte zugunsten der Seruminjektionen verzichtet werden Weiblichen Personen darf entweder nur Rh negatives Blut injiziert werden oder es muß vor der intramuskularen Injektion die Rh Bestimmung im Blute des Impflings durchgefuhrt werden um die Sensibilisierung eines Rh negativen Empfangers durch Rh positives Blut zu vermeiden

mit Gammaglobulin

Gammaglobulin ist schon fruhzeitig nach seiner Abtrennung und Herstellung aus Erwachsenenserum zur Masernprophylaxe verwendet und in seiner Wirkung bestatigt worden

Die *Gammaglobulingewinnung* gelang 1944 (13) nachdem *Tiselius* die elektrophoretische Aufspaltung der Serumglobuline und bald darauf im Tierversuch die Bindung der Antikorper an das Gammaglobulin gezeigt hatte (14 15) In Deutschland Österreich und der Schweiz ist die Masernprophylaxe das Hauptindikationsgebiet des Gammaglobulins Hierzulande ist das Gammaglobulin Asid oder der Behringwerke gebrauchlich eine sterile Lösung der gereinigten Gammaglobulinfraktion menschlichen Serums das aus Venen oder Retroplazentarblut mit einem Reinheitsgrad von 95—100% gewonnen wird Spezifisches Gammaglobulin aus Rekonvaleszentenblut wird hi r nicht hergestellt

Das Gammaglobulin der Behringwerke wird laufend auf Antikorper gegen 3 Poliomyelitisvirustypen Diphtherie und Tetanus gepruft (16) Es empfiehlt sich das Gammaglobulin im Kuhlschrank aufzubewahren *bei einer Aufbewahrungsdauer uber ein Jahr verliert es an Wirksamkeit!* (17)

Als *Dosierung* des Gammaglobulins zur Masernprophylaxe haben sich 0 4 ccm/kg Korpergewicht intramuskular injiziert (hochste Einzeldosis 10 0 ccm) bewahrt Die Grenze von 0 2 ccm/kg Korpergewicht sollte nicht unterschritten werden wenn man mit einem vollkommenen Masernschutz rechnen will Von Gammaglobulin Praparaten mit Gewichtseinteilung werden 40 mg/kg Korpergewicht je nach Alter also 400 bis 800 mg Gammaglobulin zur Masernprophylaxe injiziert Der beste Schutz ist entweder *vor* Eintreten der Maserninfektion oder moglichst *fruhzeitig* nach erfolgter Exposition zu erzielen Nach dem 7 Tage post infectionem ist mit einer prophylakti

d h innerhalb der ersten 5 Tage nach angenommener Maserninfektion in der genannten Dosierung von 0 4 ccm/kg Korpergewicht injiziert so ist meistens ein voller Krankheitsschutz zu erzielen Nach *Koch* (17) war nur in 3% keine Schutzwirkung des Gammaglobulins erkennbar

Wir selbst haben wie auch andere Autoren nicht immer einen so deutlichen Masernschutz durch die Gammaglobulinprophylaxe gesehen besonders dann nicht wenn die Dosierung unter 0 2 ccm/kg Korpergewicht gewahlt wurde Mit der niedrigen Dosierung ist eine *Abschwachung der Erkrankung* jedoch keine Verhutung und Vorbeugung gegen Komplikationen zu erwarten

Die *Uberlegenheit der passiven Immunisierung durch Gammaglobulin gegenuber dem Erwachsenenserum* ist aus dem bereits genannten Bericht des Medical Research Council ersichtlich In Untersuchungen die in 33 englischen Kindergarten durchgefuhrt wurden erkrankten nur 31 6% der prophylaktisch mit Gammaglobulin gespritzten Kinder an abgeschwachten Masern gegenuber 57 2% mit Erwachsenenserum vorbehandelten Die besseren Resultate durch Gammaglobulin im Vergleich zu Erwachsenenserum sind durch seinen etwa 20fach hoheren und konstanteren Antikorpergehalt zu erklaren (18)

Die *Dauer des mit Gammaglobulin passiv ubertragbaren Masernschutzes* betragt 2—3 Wochen Das stimmt mit der Ausscheidungszeit des Gammaglobulins uberein Nach Untersuchungen mit markiertem Gammaglobulin wissen wir daß es nach 3 Wochen weitgehend aus dem Organismus verschwunden ist (19) *Wenn ein uber 3 Wochen anhaltender Schutz erforderlich ist muß die Gammaglobulingabe wiederholt werden* Tritt indessen die Maserninfektion ein oder ist der passiv Geschutzte bereits infiziert so ist mit einem uber Jahre andauernden vielleicht einem Dauerschutz durch die inzwischen aktiv gebildete Immunitat zu rechnen (20 11)

Eine gute *Vertraglichkeit* ist die Voraussetzung fur die Durchfuhrung der Masernprophylaxe Sie ist nach *Degkwitz* (21) fur die Immunisierung mit *Masernrekonvaleszentenserum* vorhanden wenn es von WaR negativen und tuberkulosefreien klinisch gesunden Spendern gewonnen wird Nach den Erfahrungen und Erkenntnissen des letzten Jahrzehnts muß das Serum aber auch frei sein von Hepatitisviren Da man sich hierbei auf die Auskunft bzw Anamnese des Patienten verlassen muß durfte es schwierig sein ein sicher virusfreies Rekonvaleszenten Mischserum von mehreren Spendern zu erhalten

Selbstverstandlich hat der Impfarzt auf die Verhutung der Inokulationshepatitis zu achten (s S 292) *Wallgren* hat bei 2 Madchen die Masernrekonvaleszentenserum erhalten hatten eine Inokulationshepatitis beobachtet

Nicht nur die bessere Kontrolle auch die einfachere Beschaffung des *Gammaglobulins* gibt ihm in der Masernprophylaxe den Vorzug vor dem wahrscheinlich am zuverlassigsten schutzenden Rekonvaleszentenserum. Gammaglobulin Behringwerke bis zu 10 ccm taglich bei Kindern und Erwachsenen injiziert hat nach der Literatur und Mitteilung des Herstellers zu keinen Komplikationen gefuhrt

Als *Nebenwirkungen* kommen *vereinzelt Fieber Schmerzen und leichte entzundliche* Reaktion am Injektionsort vor Komplikationslose Vertraglichkeit wird z B auch von 3000 Injektionen auslandischen Gammaglobulins berichtet (22) Von *Zakrewski* (29) werden 1,2% Sekundarreaktionen angegeben die jedoch nicht naher definiert sind Vor intravenoser Injektion des Gammaglobulins wird in der amerikanischen Literatur gewarnt (18) Allergische Reaktionen nach intramuskularer Gabe des Gammaglobulins es handelt sich ja um ein humanes Protein sind bisher nicht beschrieben

Wesentlich ist die *Frage nach der Hepatitisübertragung durch Gammaglobulin* besonders im Hinblick auf die Mitteilung amerikanischer Autoren (23), daß 4,5% von 649 Personen, die mit Plasma aus sogenannten „plasma pools" behandelt wurden, innerhalb 6 Monaten an einer Hepatitis erkrankten. Da aus solchen Plasmasammlungen Gammaglobulin bereitet wird, hat man die Frage der Hepatitisübertragung durch Gammaglobulin in den USA sehr genau studiert.

In einem Versuch wurde z. B. aus einem Teil von 130 Litern infizierten Mischplasmas Gammaglobulin bereitet und davon je 2 ccm 10 Freiwilligen injiziert. 5 Freiwillige erhielten 1 ccm unverdünntes, 5 weitere 1 : 1000 verdünntes infiziertes Plasma. Von den letzten beiden Gruppen erkrankten 4 mit einer Hepatitis, von den mit Gammaglobulin Gespritzten niemand. In einem anderen Versuch (24) wurde 28 Personen Gammaglobulin, das aus hepatitisvirushaltigem Plasma gewonnen wurde, verabfolgt. Nur einmal trat eine Hepatitis auf gegen 7 von 10 mit Plasma Infizierten.

Vollkommen ausgeschlossen ist die Hepatitisübertragung durch Gammaglobulin also nicht, jedoch sehr unwahrscheinlich. Daß eine Hepatitisübertragung durch Gammaglobulin kaum zu fürchten ist, haben mehrere Autoren durch mehrmonatige Kontrollen von Personen, die mit Gammaglobulin prophylaktisch behandelt worden waren, nachgewiesen (s. Hepatitisprophylaxe S. 292).

Indikation

Eine Indikation zur Masernprophylaxe durch passive Immunisierung ist relativ häufig gegeben, ausgenommen sind Säuglinge in den ersten 4 Lebensmonaten. Sie sind durch die mütterlichen Antikörper noch geschützt, vorausgesetzt, daß die Mutter Masern durchgemacht hat. Die passive Immunisierung gegen Masern ist dort indiziert, wo man einen Patienten vor einer weiteren Schwächung durch Masernerkrankung schützen muß, oder wenn die Morbillen eine bereits vorliegende Erkrankung, eine Tuberkulose z. B., ungünstig beeinflussen könnten. Wenn wegen einer bereits vorliegenden Erkrankung eine Bluttransfusion indiziert ist, kann damit ein ausreichender Masernschutz übertragen werden. Um bei schwachen Kindern und Rekonvaleszenten eine Abschwächung zu erreichen, genügen meistens 0,1 ccm Gammaglobulin/kg Körpergewicht bzw. die halbe Rekonvaleszentenserumdosis innerhalb 5 Tagen nach frühestmöglicher Infektion. Trotz Abschwächung der Erkrankung wird die aktive Antikörperbildung angeregt.

Weitreichender ist die Indikation zur prophylaktischen *Masernbekämpfung in einer größeren Gemeinschaft* oder beim Auftreten einer nicht erwarteten Masernerkrankung in einem Kinderkrankenhaus. Es empfiehlt sich in solchem Falle, die Infektionsquelle *sofort* zu isolieren und *alle* exponierten Kinder, die noch keine Masern hatten oder bei denen nicht sicher ist, daß sie die Erkrankung durchgemacht haben, mit Gammaglobulin oder Rekonvaleszentenserum zu schützen. Da der Kontagionsindex für Masern im ersten Trimenon durch die mütterlichen Antikörper sehr niedrig, mit einem halben Jahr bereits über 40% (25), von 1—3 Jahren bereits 87% (26) ist und später über 90% beträgt, muß mit einer allgemeinen Infektion der noch nicht infizierten Personen gerechnet werden. Dementsprechend muß jeder geschützt werden, der Kontakt hatte, wenn die Ausbreitung der Masern gestoppt werden soll. Das gilt selbstverständlich auch für die ungemaserten Zugänge, die während 10 Tagen nach dem Auftreten der Masern aufgenommen werden.

Wegen einer konsequent durchgefuhrten Masernprophylaxe ist es in einem großen Kinder krankenhaus z B 10 Jahre lang nicht notig gewesen eine der Stationen wegen Morbilli zu sperren (19) Mit Gammaglobulin Vorbehandelte erweisen sich ubrigens weitgehend jedoch nicht vollig gegen eine komplizierende Masernenzephalitis geschutzt (27 28)

Beim Vorliegen der obengenannten Indikationen gibt es fur die Masernprophylaxe mit Gammaglobulin *keine Gegenindikation* es sei denn der relativ hohe Preis *Catel* rechnet jedoch den Masernschutz bei Tuberkulosen und dysergischen Kindern zur arztlichen Sorgfaltspflicht (30) Die Übernahme der Kosten durch die Krankenkasse ist daher nach seiner Meinung zu erwarten es empfiehlt sich aber vorher die Genehmigung der Verordnung seitens der Kasse einzuholen

Zusammenfassung

Eine aktive Schutzimpfung gegen Masern ist moglich und experimentell begrundet Impfversuche mit gezuchtetem Masernvirus sind neuerdings im Stadium des Experiments

Die *passive Immunisierung* mit Rekonvaleszentenserum oder Gammaglobulin hat sich bewahrt weitaus besser als intramuskular gegebenes Erwachsenenblut oder serum Der Schutz ist abhangig von der *Dosishohe* und vom Zeitpunkt der Injektion. Innerhalb der ersten 3 Tage nach der Exposition bzw Infektion ist durch genugend hoch dosiertes *Rekonvaleszentenserum* oder *Gammaglobulin* uberwiegend ein voll kommener Schutz vor der Erkrankung zu erwarten der durchschnittlich 2—3 Wochen anhalt Als *Dosierung* des Masernrekonvaleszentenserums werden bis zum 4 Tage 3 5 ccm (= 1 Schutzeinheit) am 5—7 Tage 7 ccm i m empfohlen Gammaglobulin wird zur Masernprophylaxe mit 0 2—0 4 ccm pro kg Korpergewicht (hochstens 10 ccm) bei Verwendung eines auslandischen Praparates mit 40 mg/kg Korpergewicht dosiert Ein Vorteil des Gammaglobulins ist die gute Vertraglichkeit und die geringe Gefahr der Hepatitisvirusubertragung Die *Indikation* zur Masernprophylaxe ist *bei allen exponierten schwerkranken und dystrophischen Kindern gegeben* wie bei solchen die an *Tuberkulose* leiden Soll in Anstalten oder Kindergemeinschaften die Masern prophylaxe durchgefuhrt werden so sind alle Kinder ab 5 Lebensmonat mit Gamma globulin oder Rekonvaleszentenserum zu schutzen Dabei ist zu bedenken daß ein Kind bereits im ersten Trimenon an Masern erkranken kann wenn die Mutter keine Masern durchgemacht hat Seltener wird die Masernprophylaxe bei einer Gravida die noch keine Morbilli gehabt hat im ersten Vierteljahr der Schwangerschaft zum Schutze der Frucht indiziert sein Eine *prophylaktische Abschwachung der Morbilli* die bei leichter Erkrankung den aktiven Erwerb von Antikorpern ermoglicht wird fur schwache Kinder und Rekonvaleszenten empfohlen Sie bekommen am 5 Tage post infect 0 1 ccm Gammaglobulin pro kg Korpergewicht oder die halbe Rekonvales zentenserumdosis injiziert

Rötelnprophylaxe

Wie die Masern werden auch die Roteln durch ein filtrierbares Virus ubertragen Im ersten Lebenshalbjahr erkranken Kinder selten Die Empfanglichkeit fur Roteln ist auch im spateren Alter weit geringer als fur Masern so daß noch Erwachsene er

kranken Der Kontagionsindex betragt fur die empfanglichen Personen etwa 15—20% (1) Da die Rubeolen gewohnlich gutartig verlaufen ist zu ihrer aktiven Bekampfung fruher relativ wenig getan worden obwohl sie als Krankheitsbild seit langem bekannt sind. Erst die Mitteilung des australischen Augenarztes *Gregg* (2) daß Kinder deren Mutter in den ersten Monaten der Schwangerschaft an Rubeolen erkrankten Augen fehlbildungen (Cataracta congenita) aufwiesen stellte die Rotelninfektion in den letzt vergangenen Jahren in ein neues auch hinsichtlich der Prophylaxe beachtetes Licht. Die 1940 von Gregg in Sidney an Sauglingen gemachten Beobachtungen wurden spater wiederholt bestatigt Die infolge Rotelninfektion in den ersten Schwanger schaftswochen entstandenen Fehlbildungen an Auge und Herz sind am haufigsten

Von den 78 von *Gregg* beobachteten Sauglingen mit einer Cataracta congenita hatten 44 zugleich ein Vitium cordis Auch Taubheit, Vestibularisschäden defekte Zahnanlage und Schaden in der Hirn und Knochenentwicklung wurden bald darauf beschrieben häufigere Aborte infolge Rubeolenerkrankung wahrend der Schwangerschaft sollen vorkommen

In einer umfassenden Nachprufung wurde festgestellt daß Cataracta durch Rotelninfektion der Mutter hauptsächlich in der 5 und eine Storung der Herzentwicklung in der 8—9 Schwangerschaftswoche auftreten (5) Die Angaben uber die *Frequenz von Fehlbildungen* an der Frucht durch Rotelninfektion der Mutter im ersten Vierteljahr der Schwangerschaft wird von verschiedenen Autoren zwischen 10% und 90% angegeben. *Wesselhoeft* (6) gab 1947 einen Bericht uber 5_1 infolge Rotelninfektion der Mutter geschadigte Kinder denen er 52 gesunde gegenuberstellen konnte danach war in 90% mit einer Schadigung der Frucht durch Rubeolen wahrend der Schwangerschaft zu rechnen 2 Jahre spater (7) berichtete der selbe Autor in einer großeren Zusammenstellung noch uber 80% Fruchtschäden durch Ru beoleninfektion Neuere Untersuchungen aus den USA (8) und Schweden (9) lassen nur noch in etwa 17% eine Schädigung des Kindes durch Rubeolenerkrankung der Mutter erkennen Das Verhältnis der Mißbildungen bei Kindern von erkrankten zu den nicht an Roteln erkrank ten Muttern (3 1) durfte allerdings starker differieren, wenn die durch naturlichen oder kunst lichen Abort totgeborenen Fruchte mitberucksichtigt worden waren *Iostam* (10) schloß aus seinen Erfahrungen in Schweden daß 3—5 % der Taubstummheit durch Roteln und 10—20% der Fehlbildungen uberhaupt durch eine Rubeoleninfektion der Mutter im Beginn der Gra vidität zustande kommen.

Diese neuen wenn auch anfangs uberschatzten Erkenntnisse erfordern eine Prophy laxe die uber die unvollkommene Expositionsprophylaxe hinausgeht Es ist wieder holt vorgeschlagen worden man solle eine aktive Immunisierung der jungen Madchen dadurch betreiben daß sie fruhzeitig der Rotelninfektion ausgesetzt werden Dieser Weg ist wohl fur gesunde Schulkinder gangbar aber doch nicht allgemein zu emp fehlen denn eine im großen Umfange einsetzende Exposition und Infektion wurde eine erhohte Durchseuchung und damit die verstarkte Gefahr fur die graviden Frauen bzw deren erwartete Kinder mit sich bringen

Aktive Schutzimpfung

Durch die Übertragung von filtriertem Nasenrachensekret oder auch durch die Injektion von Serum Rubeolenkranker ist die kunstliche Rotelninfektion gelungen (1) Auch die Zuchtung des Virus ist moglich (11) so daß die *Grundlagen fur eine aktive Schutzimpfung gegeben* sind Einer Schutzimpfung mit lebendem Virus steht aber dasselbe *Hindernis* wie bei der aktiven Masern und Varizellenimpfung entgegen namlich die mögliche Infektionsubertragung durch den Impfling

Passive Immunisierung

Daher hat zur Zeit die passive Immunisierung den Vorzug Wahrend nach *Bass* und Mitarb (12) die Injektion von 12 ccm Gammaglobulin in den meisten Fallen ausreichte die Erkrankung von Roteln zu verhindern und auch *Kaude* (13) von gun stigen Erfahrungen mit der Gammaglobulinprophylaxe in einem Auswandererlager berichtete *Stokes* (14) sogar von vollkommenem Schutz sprach konnten andere (15 16) keine sichere Wirkung der Prophylaxe mit gewohnlichem Gammaglobulin erken nen Die Differenzen sind nicht nur durch die unterschiedliche Dosierung der Autoren und die manchmal zu kleine Zahl der Pruflinge zu erklaren sondern wahrscheinlich durch den unterschiedlichen Gehalt des Gammaglobulins an Antikorpern gegen das Rotelnvirus mitbedingt

Korns prufte auch den Rotelnschutz durch verschiedene Chargen von Gammaglobulin in einer Anstalt mit 4113 geistig abnormen Patienten Die Empfanglichkeit fur Rubeolen war wah rend der Beobachtungszeit recht hoch 0 bis 9jahrige 38 9% 10 bis 14jahrige 20 9% 15 bis 19jahrige 11% Die Übertragbarkeit des gefundenen Erregers auf Affen wurde mittels Nasen spulflussigkeit nachgewiesen Die Prophylaxe mit Gammaglobulin (0 2 ccm/kg Korpergewicht) ist von *Korns* in 3 Gruppen mit verschiedenen Chargen Gammaglobulin durchgefuhrt worden Wahrend in der ersten Gruppe kein Unterschied zwischen den mit Gammaglobulin ge spritzten und alternierend nicht gespritzten Personen festzustellen war ist in der zweiten Gruppe unter 45 mit Gammaglobulin Gespritzten 9mal und unter 60 Nichtgespritzten 35mal eine Rubeolenerkrankung eingetreten Gunstige Ergebnisse wurden in letzter Zeit auch von *McDonald* (18) aus England berichtet

Bemerkenswert erscheinen die Untersuchungen mit *Gammaglobulin aus Rotelnrekonvales zentenserum* von *Anderson* u *McLorinan* (17) die 812 Frauen die der Rotelninfektion aus gesetzt waren spezifisches Gammaglobulin spritzten (424 mit 2 ccm und 288 mit 4 ccm) 9mal trat eine Rotelnerkrankung auf Diese Zahl besagt aber wenig da die allgemeine Roteln empfanglichkeit fur Frauen im entsprechenden Alter nicht bekannt war

In einem zweiten Experiment haben dieselben Autoren 24 Freiwillige kunstlich mit Ru beolenvirus infiziert und 15 von ihnen 70 Stdn spater 4 ccm spezifisches Gammaglobulin injiziert 8 erkrankten an Rubeolen gegenuber 3 von den 9 Unbehandelten *McDonald* kriti sierte an diesem Versuch daß die Infektion zu schwer gewesen sei (18) Auch der dritte Ver such der Autoren verlief nicht sehr uberzeugend Von 45 Jungen die wahrend einer Roteln epidemie mit 4 ccm Gammaglobulin aus Rekonvaleszentenserum gespritzt worden waren erkrankten 7% von den unbehandelten Kontrollen 15%

Aus allen Versuchen einer Rotelnprophylaxe mit einfachem wie spezifischem Gammaglobulin ist zu schließen daß die passive Immunisierung nur teilweise gelingt und nicht verlaßlich ist

Um uberhaupt eine Schutzwirkung erwarten zu konnen sollte das Gammaglobulin spatestens innerhalb der ersten 3 Tage nach der Infektion wenn moglich vor der Exposition gegeben werden (14) Trotz Gammaglobulingabe und folgenden Schutzes der Mutter vor der Rotelnerkrankung scheint es nach einer Einzelbeobachtung moglich zu sein daß das Kind sogar durch eine inapparente Rotelninfektion der Mutter ge schädigt wird (19) Eine Überlegenheit des Rekonvaleszentenserum Gammaglobulins laßt sich aus den bislang vorliegenden Berichten zur Zeit nicht ablesen Gammaglo bulin aus Rekonvaleszentenserum wird in Deutschland noch nicht hergestellt jedoch in Schweden und den USA Die *Wirkungsdauer* betragt 2—3 Wochen

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist zu sagen daß die experimentellen Grundlagen fur eine *aktive Rubeolenschutzimpfung* zwar vorhanden sind daß die praktische Durchfuhrung aber zur Zeit noch nicht zu diskutieren ist

Dagegen hat sich die *passive Immunisierung* mit Gammaglobulin mindestens 0 2 ccm/kg Korpergewicht in den ersten 3 Tagen nach der Infektion verabreicht, in mehreren Versuchsreihen bewahrt Ihre Schutzwirkung ist aber *keineswegs sicher* oder gar so verlaßlich wie die Gammaglobulinprophylaxe gegen Morbillen So weit vorhanden sollte aus theoretischen Erwagungen heraus wenn auch praktisch nicht bewiesen spezifisches Gammaglobulin aus *Rotelnrekonvaleszentenserum* zur Prophylaxe eingesetzt werden *Die Schutzdauer* betragt hochstens 3 Wochen Das wichtigste *Indikationsgebiet* der Rotelnprophylaxe durch Immunisierung liegt im Schutz der graviden Mutter vor der Rotelnerkrankung in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft Zu dieser Zeit ist eine Rotelnvirusinfektion fur die Frucht am gefahrlichsten nach neueren Erfahrungen fuhrt sie in mindestens 17% zu einer Schadigung des Kindes *Mit allen zur Verfugung stehenden Mitteln muß daher die Roteln infektion der Frau im ersten Drittel der Graviditat verhutet werden*

Windpockenprophylaxe

Die Varizellen sind wegen ihrer leichten Übertragbarkeit eine ausgesprochene Kinderkrankheit. Mutterliche Antikorper scheinen nicht diaplazentar ubertragbar zu sein so konnen bereits Sauglinge ja sogar Fruhgeborene erkranken (1 22) Eine Impfprophylaxe ist bei der Haufigkeit und relativen Gutartigkeit der Erkrankung nicht *von allgemeinem Interesse Dagegen ware eine wirksame Prophylaxe beim Auftreten* von Varizellen in Anstalten oder Kindergemeinschaften wunschenswert

Die *aktive Immunisierung* ist von *Kling* (2) versucht worden nachdem ihm die kunstliche Übertragung der Varizellen von Mensch zu Mensch durch Verimpfung von Varizellenblaseninhalt gelungen war In einer ersten Mitteilung (1913) berichtete er von 58 durch Lanzetten Skarifikation kunstlich erzeugten Varicellae inoculatae

Am 8 Tage nach der kutanen Infektion trat eine Papel auf der sich gleich ein Blaschen bildete auf Die Impfreaktion blieb lokalisiert trat jedoch — wie er spater mitteilte (1915) — nur bei 77% der Geimpften ein. Von 31 in dieser Art vorbehandelten Sauglingen einer Stockholmer Anstalt erkrankte nur einer an Varizellen gegenuber 44 von 64 nichtgeimpften Kontrollkindern

Kling bezeichnete diese Inokulation von Varizellenblaseninhalt als *Varivellation* Sein gunstiges Impfergebnis ist nur in wenigen der in der Folge in großer Anzahl erschienenen Publikationen bestatigt worden

Es ist uberhaupt schwer aus der großen Zahl der Mitteilungen uber die Varizellenschutzimpfung ein Gesamtresultat zu bekommen da bereits uber den Wert der Lokalreaktion verschiedene Meinungen bestehen Manche Autoren forderten die lokale Reaktion als Voraussetzung fur eine Immunitatsbildung (3 4 5) andere (6) fanden auch ohne Lokalreaktion einen Varizellenschutz Da jedoch nicht alle exponierten Kinder an Varizellen erkranken, sondern — wie *Kleinschmidt* (7) betonte — die Disposition dazu vorhanden sein muß ist auch nicht bei allen der Varizellation Unterworfenen eine Lokalreaktion zu erwarten

Passive Immunisierung

Daher hat zur Zeit die passive Immunisierung den Vorzug Wahrend nach *Bass* und Mitarb (12) die Injektion von 12 ccm Gammaglobulin in den meisten Fallen ausreichte die Erkrankung von Roteln zu verhindern und auch *Kaude* (13) von gunstigen Erfahrungen mit der Gammaglobulinprophylaxe in einem Auswandererlager berichtete *Stokes* (14) sogar von vollkommenem Schutz sprach konnten andere (15 16) keine sichere Wirkung der Prophylaxe mit gewohnlichem Gammaglobulin erkennen Die Differenzen sind nicht nur durch die unterschiedliche Dosierung der Autoren und die manchmal zu kleine Zahl der Pruflinge zu erklaren sondern wahrscheinlich durch den unterschiedlichen Gehalt des Gammaglobulins an Antikorpern gegen das Rotelnvirus mitbedingt

Korns prufte auch den Rotelnschutz durch verschiedene Chargen von Gammaglobulin in einer Anstalt mit 4113 geistig abnormen Patienten Die Empfanglichkeit fur Rubeolen war wahrend der Beobachtungszeit recht hoch 0 bis 9jahrige 38 9% 10 bis 14jahrige 20 9% 15 bis 19jahrige 11% Die Übertragbarkeit des gefundenen Erregers auf Affen wurde mittels Nasenspulflussigkeit nachgewiesen Die Prophylaxe mit Gammaglobulin (0,2 ccm/kg Korpergewicht) ist von *Korns* in 3 Gruppen mit verschiedenen Chargen Gammaglobulin durchgefuhrt worden Wahrend in der ersten Gruppe kein Unterschied zwischen den mit Gammaglobulin gespritzten und alternierend nicht gespritzten Personen festzustellen war ist in der zweiten Gruppe unter 45 mit Gammaglobulin Gespritzten 9mal und unter 60 Nichtgespritzten 35mal eine Rubeolenerkrankung eingetreten Gunstige Ergebnisse wurden in letzter Zeit auch von *McDonald* (18) aus England berichtet

Bemerkenswert erscheinen die Untersuchungen mit *Gammaglobulin aus Rotelnrekonvaleszentenserum* von *Anderson* u *McLorinan* (17) die 812 Frauen die der Rotelninfektion ausgesetzt waren spezifisches Gammaglobulin spritzten (424 mit 2 ccm und 288 mit 4 ccm) 9mal trat eine Rotelnerkrankung auf Diese Zahl besagt aber wenig da die allgemeine Rotelnempfanglichkeit fur Frauen im entsprechenden Alter nicht bekannt war

In einem zweiten Experiment haben dieselben Autoren 24 Freiwillige kunstlich mit Rubeolenvirus infiziert und 15 von ihnen 70 Stdn spater 4 ccm spezifisches Gammaglobulin injiziert 8 erkrankten an Rubeolen gegenuber 3 von den 9 Unbehandelten *McDonald* kritisierte an diesem Versuch daß die Infektion zu schwer gewesen sei (18) Auch der dritte Versuch der Autoren verlief nicht sehr uberzeugend Von 45 Jungen, die wahrend einer Rotelnepidemie mit 4 ccm Gammaglobulin aus Rekonvaleszentenserum gespritzt worden waren erkrankten 7% von den unbehandelten Kontrollen 15%

Aus allen Versuchen einer Rotelnprophylaxe mit einfachem wie spezifischem Gammaglobulin ist zu schließen daß die passive Immunisierung nur teilweise gelingt und nicht verlaßlich ist

Um uberhaupt eine Schutzwirkung erwarten zu konnen sollte das Gammaglobulin spatestens innerhalb der ersten 3 Tage nach der Infektion wenn moglich vor der Exposition gegeben werden (14) Trotz Gammaglobulingabe und folgenden Schutzes der Mutter vor der Rotelnerkrankung scheint es nach einer Einzelbeobachtung moglich zu sein daß das Kind sogar durch eine inapparente Rotelninfektion der Mutter geschadigt wird (19) Eine Überlegenheit des Rekonvaleszentenserum Gammaglobulins laßt sich aus den bislang vorliegenden Berichten zur Zeit nicht ablesen Gammaglobulin aus Rekonvaleszentenserum wird in Deutschland noch nicht hergestellt jedoch in Schweden und den USA Die *Wirkungsdauer* betragt 2—3 Wochen

Zusammenfassung

Die *aktive Schutzimpfung* gegen Varizellen, auch *Varizellation* genannt, *erzeugt keinen verläßlichen Schutz*. Mit ihrer Hilfe kann gegebenenfalls eine *Beschleunigung des Ablaufs einer Epidemie* erzielt werden. Eine verläßliche *passive Immunisierung* ist weder mit Rekonvaleszentenserum noch mit Gammaglobulin erreichbar, obwohl ihre Fähigkeit zur Virusneutralisation einen mehr oder weniger ausgeprägten Varizellenschutz erkennen läßt. Eine Varizellenprophylaxe mit Hilfe von hochdosiertem Rekonvaleszentenserum oder Gammaglobulin wird man aber nur dann versuchen bzw. empfehlen, wenn z. B. die Infektion eines Schwerkranken bzw. die Varizellenausbreitung in einem Kinderkrankenhaus mit allen Mitteln verhütet werden soll.

Mumpsprophylaxe

Mumps ist — verglichen mit Morbillen oder Varizellen — weniger kontagiös und gilt als relativ gutartige Infektionskrankheit (1). Am günstigsten ist seine Prognose vor dem 10. Lebensjahr. Kinder bis zu 2 Jahren erkranken selten. In Gebieten, die lange von Mumps frei blieben, können aber bis zwei Drittel der Gesamtbevölkerung erkranken (2). Nach neueren epidemiologischen Studien (3, 5, 6) ist anzunehmen, daß 40% der Mumpsvirusinfektionen unerkannt verlaufen. Zum gleichen Ergebnis kamen *Henle* u. Mitarb. (36) nach experimenteller Infektion von Kindern. Von 15 blieben 8 ohne Erkrankung, obwohl bei 6 davon sogar Mumpsvirus im Speichel nachgewiesen wurde.

Müller untersuchte 1363 Personen aller Altersklassen in Hamburg mit der Komplementbindungsreaktion. Seren der 0- bis 5jährigen Kinder waren in 2.% der 6- bis 10jährigen in 59% und der 11- bis 15jährigen wie auch die der 16- bis 30jährigen Kinder und Erwachsenen in 82% mit einem Mindesttiter von Serumverdünnung 1 : 3 positiv.

Die bei Mumps vorkommenden *Komplikationen* — im Kindesalter bevorzugt die Meningo-Enzephalitis (0—11%), nach der Pubertät die Erkrankung der Geschlechtsdrüsen (18% Orchitis bei Männern [11]) — erfordern besonderes Interesse für eine Schutzimpfung oder passive Immunisierung in Gemeinschaften.

Aktive Schutzimpfung

Die aktive Schutzimpfung gegen Mumps erhielt neue Impulse, als die Schwierigkeiten in der Züchtung des Virus (4) beseitigt und die Antikörperbestimmung im Vergleich zur Mumpsresistenz des Menschen möglich waren (5, 6). Eine aktive Mumpsschutzimpfung ist nach 2 *Prinzipien* durchgeführt worden: *mit inaktiviertem Virus* (5) *oder mit modifiziertem lebenden Virus* (18).

Die Intrakutanimpfung mit 0,1 ccm Blut von Mumpskranken (7) wie Impfversuche am Affen (12—14) sind schon früher gemacht worden. Aber erst die experimentell am Affen nachgewiesene Erzeugung von Antikörpern nach der Impfung mit inaktiviertem Virus gab die Grundlage für die Untersuchungen der letztvergangenen Jahre (5), die wir hauptsächlich amerikanischen Forschungen verdanken.

Tierversuch

Enders u. Mitarb. führten 1945 erstmals *Affenversuche mit inaktiviertem Virus* durch. Die Inaktivierung erfolgte durch 0,3% Formalin mit oder ohne zusätzliche

Manche Autoren (3 8 9 11 12) sahen neben vollkommenem Schutz auch eine Abschwachung der Varizellenerkrankung als Impffolge Die experimentell durchgefuhrte Zweitimpfung mit Varizellenblaseninhalt blieb ohne Reaktion (3) Im Blute soll sich als Impfreaktion eine Ver mehrung der Plasmazellen finden

Zur Vorbeugung gegen die Übertragung von Infektionskrankheiten wie Lues und Tuber kulose hat *Gyllensward* den mit physiologischer Kochsalzlosung verdunnten Varizellenblasen inhalt vor der intrakutanen Verimpfung eine halbe Stunde lang auf 56° erhitzt. Wie wir heute wissen wurde diese Maßnahme nicht zur Abwehr einer Inokulationshepatitis aus reichen

Nach der intrakutanen Injektion von 0 1 ccm der genannten Aufschwemmung trat bei 41 Kindern innerhalb von 24 Stunden eine 5—15 mm große Rotung an der Injektionsstelle auf Diese Reaktion wurde von *Gyllensward* als Impferfolg gedeutet *White* sah nach der intrakutanen Injektion einer Glyzerin Aufschwemmung von Varizellenblaseninhalt erst am 8 Tage eine lokale Entzundung und am 5—7 Tage eine Blase oder Pustel

Die *Impfmethoden* wechselten in den verschiedenen Versuchen Wahrend *Kling* den klaren Varizellenblaseninhalt durch Skarifikation mit 6 Lanzettenstichen inokulierte injizierten andere den Inhalt aus Kantharidenblasen die sie bei Varizellenkranken erzeugt hatten Auch Ver dunnungen des Varizellenblaseninhalts wie Blut Serum und Liquor von Varizellenkranken sind zur sub und intrakutanen Impfung verwendet worden (4 20)

Als gunstiges Ergebnis der Varizellation wurde die *Beschleunigung des Ablaufs einer Epidemie* genannt (7 10) Das kann in der Tat in einer Anstalt oder Kinder gemeinschaft vorteilhaft sein wenn sich nicht — wie nach unseren Beobachtungen — eine auffallig starke Erkrankung anschließt Außerdem ist zu bedenken daß die kunstlich mit Varizellenvirus Infizierten selbst zur Infektionsquelle werden konnen (13) Daher empfehlen wir die Varizellation nach bisher bekanntem Verfahren nicht

Passive Immunisierung

Die passive Immunisierung gegen Varizellen ist kurz nach Bekanntwerden der wirk samen Masernprophylaxe mit *Rekonvaleszentenserum* versucht worden *Blacksan* u Mitarb (23) gaben 5 ccm i m und berichteten daß nur 7 von 22 so Vorbehandelten leicht an Varizellen erkrankten Eine ganze Reihe von Publikationen bestatigte die Schutzwirkung des Varizellen Rekonvaleszentenserums das nach *Wallgren* 1 bis 8 Tage nach dem Fieberabfall entnommen und in der Menge von 3—6 ccm am 1 bis 4 Inkubationstage injiziert werden soll Neben einer *Abschwachung des Krankheits verlaufes* wurde eine *Verlangerung der Inkubationszeit* bis zu 4 Wochen beobachtet Nachdem die Viruszuchtung gelungen war konnte objektiv die Neutralisation des Virus mit Hilfe von Varizellen Rekonvaleszentenserum studiert werden Die Neutra lisationskraft des Rekonvaleszentenserums ist in der Tat erhoht Das wurde eine Erklarung fur *die Abschwachung des Varizellenverlaufs nach* Rekonvaleszenten Seruminjektion geben *Eine verlaßliche Schutzwirkung ist jedoch weder mit Varizellen Rekonvaleszentenserum noch durch prophylaktisch verabfolgtes Erwachsenenserum zu erreichen* (26 27 28)

Auch mit *Gammaglobulin* wurde eine Immunisierung gegen Varizellen versucht. Aber die Berichte daruber sind uneinheitlich und das *Gesamtergebnis zweifelhaft* Wahrend *Funkhauser* in einem Kinderheim nach Auftreten einer Windpockenerkran kung 70 von 77 Kindern mit 2—5 ccm Gammaglobulin schutzen konnte und 4 von den vorbehandelten Kindern nur leicht erkrankten konnten *Janeway* (31) und *Sala* (32) keine Schutzwirkung erkennen

Passive Immunisierung

Versuche einer passiven Immunisierung gegen Mumps sind 1915 erstmals von *Heß* durchgeführt worden. Damals sind 17 Kindern 6—8 ccm *Rekonvaleszentenblut* intramuskulär injiziert worden, keins der geimpften Kinder erkrankte, obwohl sie weiter im Mumpsmilieu lebten. Der bei gesunden Kindern durchgeführte Versuch wurde später bestätigt (22), angeblich auch hinsichtlich der *vorbeugenden Wirkung von Rekonvaleszentenserum gegen Komplikationen* (23).

Während bei 107 Mumpskranken ohne Serumgabe 25 von 107 eine *Orchitis* erlitten, waren es nach der Gabe von Rekonvaleszentenserum nur 5 von 113. Danach wurde behauptet, daß mit großen Dosen (20 ccm Rekonvaleszentenserum) Mumpskomplikationen zu verhüten seien. — Dieser Optimismus wird durch neuere Untersuchungen (29) gedämpft, in denen trotz hoher Dosierung (40 ccm) Rekonvaleszentenserums 16 % von 86 Jugendlichen und Erwachsenen eine Orchitis bekamen.

Mehrere Autoren (24, 25, 26) bestätigten die immunisierende Wirkung des Mumps-Rekonvaleszentenserums, andere sahen trotz Injektion großer Mengen keinen sicheren Schutz. Meistens war allerdings eine *Abschwächung der Erkrankung* zu erkennen. Besser scheint sich dagegen die präventive Anwendung von *Rekonvaleszentenserum-Gammaglobulin* zu bewähren. Von 51 jungen Soldaten, die mit 20 ccm spezifischen Gammaglobulins behandelt wurden, bekamen 7,8 % eine Orchitis gegen 27,8 % der alternierend unbehandelt gebliebenen Kontrollen (30, 31).

Erwachsenenblutinjektionen sind wirkungslos (27). Hiermit steht das *Versagen des Gammaglobulins* bei exponierten Kindern im Einklang, das trotz seines 15- bis 20fach konzentrierteren Gehalts an komplementbindenden Antikörpern keinen Schutz gegen die Mumpserkrankung gewährte. Dagegen sind nur die günstigen Ergebnisse von *Kaude* u. Mitarb. (33) zu nennen, die 1952/53 von der verläßlichen prophylaktischen Wirkung des Gammaglobulins berichteten.

Zusammenfassung

Eine wirksame *aktive Immunisierung gegen Mumps* scheint möglich zu sein, nachdem in den USA tierexperimentell wie beim Menschen der über ein Jahr reichende *Nachweis von Antikörpern* nach der Mumpsvirusimpfung *gelungen* ist. Der *Impfstoff* ist in den USA im Handel (z. B. als Mumpsvakzine Lederle in 2- oder 3-ccm-Abfüllung für 1 bzw. 5 Impfungen). Die Bedeutung einer aktiven Mumps-Schutzimpfung ist zur Zeit noch nicht abzuschätzen. Sie wird für Einzelfälle besonders für gefährdete Erwachsene in Gemeinschaften reserviert bleiben. *Vor der Impfung* ist eine *Antikörperprüfung* zu empfehlen, dabei sind Neutralisationstest, Komplementbindungstest, wie die Hautprüfung verwendbar (34).

Wenn passiv überhaupt ein Schutz mit *Mumps-Rekonvaleszentenserum* übertragen wird, so ist er auf 2—3 Wochen begrenzt. Das Rekonvaleszentenserum soll möglichst 2—3 Wochen nach Erkrankung von mehreren Spendern gewonnen und frühzeitig, spätestens 7 Tage nach der Infektion hochdosiert verabfolgt werden. Ein *zuverlässiger Schutz ist nicht zu erreichen*, aber bei frühzeitiger Gabe ist mit einer *Abschwächung der Erkrankung* zu rechnen. Dasselbe Ergebnis ist mit dem aus Rekonvaleszentenserum gewonnenen *spezifischen Gammaglobulin* (0,3 ccm/kg Körpergewicht) zu erwarten, insbesondere hinsichtlich der Verhütung von Komplikationen. Eine *Indikation* zum Versuch einer passiven Immunisierung gegen Mumps ist daher bei gefährdeten Er-

Viruspräzipitation. Komplementbindende Antikörper waren noch nicht nach 5 Tagen, jedoch 8—10 Tage post vaccinationem im Serum nachweisbar. Der Impfschutz wurde durch intraglanduläre Virus-Superinfektion in die Parotis geprüft. Etwa zwei Drittel der geimpften Tiere zeigten 6—14 Wochen post vaccinationem eine verstärkte Abwehr gegen die virulente Prüfinfektion. Manche erwiesen sich aber trotz vorhandener Antikörper nicht resistenter als die vorbehandelten Kontrollen.

Allerdings pflegt die Antikörperbildung meistens mit der Entwicklung der Immunität einherzugehen, so daß die Messung der konstanteren V-Antikörper zu ihrer Prüfung empfohlen wurde (36). Aufgrund von Erfahrungen an geimpften Menschen, die später einer Mumpsinfektion ausgesetzt waren, ist sogar behauptet worden, daß sich neutralisierende Antikörpertiter und Immunität weitgehend decken. Eine diagnostische Überlegenheit gegenüber dem Komplementbindungs- oder Hauttest (*Enders*) ließ sich nicht nachweisen.

Impfung beim Menschen

Nachdem auch *beim Menschen* die *Antikörperbildung im Serum* nach der Mumpsvirusimpfung festgestellt war (8, 9, 34), setzten sich besonders *Henle* u. Mitarb. für das *Studium der Schutzimpfung ein*. Ein Großteil der Impfversuche wurde an Menschen in Alaska durchgeführt, wo über 8 Jahre lang keine Mumpsepidemie mehr beobachtet worden war. Die Impfungen wurden mit 4 verschiedenen Impfstoffen gemacht.

Während eine Impfstoff-Charge durch Alkoholpräzipitation infizierter Allantois-Flüssigkeit gewonnen wurde, sind 3 andere durch Zentrifugieren mit 10- bis 20facher Viruskonzentration hergestellt worden. Bei 2 Vakzinen dienten 0,5% Formalin, in den anderen Ultraviolettstrahlen zur Virusinaktivierung. 1—4 ccm davon subkutan injiziert, wurden im allgemeinen gut vertragen. 4 von 65 Impflingen, die die höhere Impfdosis erhalten hatten, bekamen eine Temperatursteigerung und klagten über Krankheitsgefühl. Obwohl die Höherdosierung zu stärkerer Antikörperbildung bei geimpften mumpsempfänglichen Personen führte, wird sie von den Autoren nicht nur wegen der schlechteren Verträglichkeit, sondern auch wegen der Kostspieligkeit der Vakzineherstellung nicht empfohlen.

Die *Wirkung der Impfung* wurde mit Hilfe der komplementbindenden Antikörper und des Hämagglutinations-Hemmtests vor und einige Wochen nach der Impfung kontrolliert. Der Maximalspiegel war nach 2—3 Wochen festzustellen; bei 18—30% der mit 1 oder 2 ccm geimpften Personen ist kein Antikörpertiter gefunden worden. Die Kontrollen zeigten, daß der höhere Antikörpertiter die längere Nachweisbarkeit garantiert. *Während einer 9—12 Monate nach der Impfung auftretenden Mumpsepidemie* erkrankten von 250 geimpften Studenten 46, also 18,4% gegen 63, also 32,6% von 193 nichtgeimpften Kontrollen. Bevorzugt erkrankten Personen, die nach der Impfung nur eine schwache Antikörperbildung aufwiesen, immun blieben jene mit *einem* Titer über 1:16. — Vielleicht sind die Ergebnisse durch zwei- oder dreimalige Impfung zu verbessern?

Die *Dauer* der infolge aktiver Immunisierung mit inaktivem Mumpsvirus erreichten Immunität kann nach diesen amerikanischen Versuchen über 1 Jahr betragen.

Versuche einer aktiven *Mumpsschutzimpfung mit virulentem Virus* sind durch Spray-Inhalation virushaltiger Flüssigkeit durchgeführt worden (18, 19). Das verwendete Virus war zuvor durch Ei-Passagen in seiner Virulenz abgeschwächt worden. Von 410 früher nicht infizierten Kindern erkrankten 6 nach der Inhalation mit einer leichten Parotitis. Über 90% antworteten mit einer Antikörperbildung. Die experimentelle Immunitätsprüfung der vorbehandelten Kinder ließ im Vergleich mit den unbehandelten Kontrollen einen deutlichen Schutz erkennen. Aktive Impfversuche dieser Art rechtfertigen selbstverständlich noch keine Empfehlung für die Praxis.

29 von 159 Jungen im Alter von 6—15 Jahren 0 3 ccm Gammaglobulin pro kg Korper gewicht injiziert Wahrend von 130 unbehandelten Kontrollen 60 mit einer ikterischen Hepatitis erkrankten bekam keiner der mit Gammaglobulin Vorbehandelten einen Ikterus Auch bei den anikterisch verlaufenden Erkrankungen zeigte sich der Schutz des Gammaglobulins in geringerer Krankheitszahl und durch leichtere Krankheitsform Nicht ganz so gunstig wirkte sich der Schutz bei den Madchen und Frauen aus

Im gleichen Jahre wurde ein Schutzversuch mit *Gammaglobulin bei Soldaten* ge macht in deren Einheiten die infektiose Hepatitis endemisch auftrat Die prophy laktische Injektionsdosis betrug 0 12—0 15 ccm/kg Korpergewicht also durchschnitt lich 10 ccm Gammaglobulin pro Mann Das Hepatitis Morbiditatsverhaltnis lag beim Vergleich von 1732 Vorbehandelten gegen 10 326 unbehandelten Kontrollen zwischen 1 4 und 1 8 Nach einer Mitteilung von *Havens* u *Paul* (9) erkrankten die Kontrollen sogar 11fach haufiger an ikterischer Hepatitis als die mit Gammaglobulin geschutzten Kinder In den letztgenannten Untersuchungen sind 0 12—0,24 ccm Gammaglobulin pro kg Korpergewicht verabfolgt worden

Von besonderem Interesse sind die 1951 von *Stokes* u Mitarb veroffentlichten Erfolge *Patienten* und *Personal* eines Heims geistig abnormer Kinder und erwachsener Manner bis zum Alter von 75 Jahren wurden in alternierender Reihenfolge mit Gamma globulin vorbehandelt bzw unbehandelt gelassen

Ausgeschlossen wurden selbstverstandlich alle Personen die bereits eine Gelbsucht durch gemacht hatten Sie wohnten in 5 verschiedenen Pavillons der Anstalt, in der die Hepatitis epidemica seit Monaten auftrat. Alle Versuchsteilnehmer lebten unter gleichen Bedingungen und konnten uber Monate kontrolliert werden Das Ergebnis zeigt Tab 2 (10)

Tab 2 Hepatitisschutz durch Gammaglobulin in einer Anstalt (*Stokes* u Mitarb 1951)

	Gesamtzahl	anikterische Hepatitis	ikterische Hepatitis epidemica
Gammaglobulin 0 12 ccm/kg	248	4	5
Kontrollen (nicht vorbehandelt)	264	1	44

Dazu ist zu sagen, daß 4 von den 5 prophylaktisch mit Gammaglobulin Gespritzten in den ersten 8 Tagen nach der Injektion erkrankten also wohl schon vor der Injektion infiziert waren

In einer anderen Beobachtungsreihe (11) wurde bei *Schwestern* einer Entbindungsanstalt und Kinderklinik mit hoher Hepatitismorbiditat ein guter prophylaktischer Erfolg durch Gam maglobulin erzielt

Auch die *Familienprophylaxe* mit Gammaglobulin ist gunstig beurteilt worden Von 95 Erwachsenen und Kindern die vorbeugend bei Hepatitiserkrankungen eines An gehorigen 0 02 ccm Gammaglobulin pro kg Korpergewicht verabfolgt bekamen er krankte nur einer im Gegensatz zur gleichgroßen Kontrollgruppe in der 13 eine Hepa titis bekamen Mit dieser geringen Gammaglobulinmenge hatte schon *Stokes* (10) einen sehr gunstigen Hepatitisschutz sehen konnen Das Erkrankungsverhaltnis bei Lehrern und Schulern einer Anstalt war 1 35 bei den mit Gammaglobulin Geschutzten gegen uber 1 2 bei den Ungeschutzten

Eine wesentliche *Erganzung hierzu* brachten die exakt durchgefuhrten Untersuchun gen von *Drake* u *Ming* (12) Unter Einbeziehung der Eiweißlabilitatsproben in die klinische Untersuchung fanden sie daß die mit 0 01—0 02 ccm Gammaglobulin pro kg Korpergewicht gespritzten Anstaltsinsassen wohl viel seltener an einer ikterischen He

wachsenen (z. B. in Kasernen oder sonstigen Gemeinschaften) auch bei der gefährdeten Gravida (35), im Kindesalter dagegen selten gegeben. Bei der Erkrankung junger Männer an Mumps wird *Rekonvaleszentenserum oder spezifisches Gammaglobulin zur Vorbeugung gegen Orchitis empfohlen*.

Hepatitisprophylaxe

Die infektiöse oder epidemische Hepatitis gehört zu den Krankheiten, deren Bekämpfung durch prophylaktische Maßnahmen nicht nur möglich, sondern auch notwendig erscheint. Wir meinen hier nicht nur die Absonderung der Kranken, wie die Sterilisationsmaßnahmen zur Verhütung der Inokulationshepatitis oder die (in der Bundesrepublik seit 1954 wieder aufgehobene) Meldepflicht der Erkrankung (1), sondern die passive Immunisierung. Dabei ist besonders an die Prophylaxe in größeren Gemeinschaften zu denken, in denen bis zu 80% der Angehörigen im Laufe von Monaten infiziert werden können (2). Auch die Prophylaxe bei gefährdeten Familienangehörigen kommt u. U. in Frage, da bei Auftreten einer Hepatitis 1/3 aller Familienmitglieder erkranken kann (3). Ferner zeigte sich, daß eine Hepatitisvirusinfektion während der Schwangerschaft zur Schädigung der Frucht oder zum Abort führen kann (s. 5, 6).

Aktive Schutzimpfung

Eine *aktive Schutzimpfung* gegen die infektiöse Hepatitis gibt es zur Zeit *nicht*. Immerhin sind 2 Versuche in diesem Zusammenhang erwähnenswert, obwohl sich ihre Nachahmung verbietet. *Drake* u. Mitarb. (22) verglichen die Wirkung des in der Gewebekultur gezüchteten mit dem im Hühnerembryo gewachsenen Hepatitisvirus bei Freiwilligen. Die Versuchspersonen beider Gruppen bekamen 38 Tage nach der Infektion eine Hepatitis, mit dem kulturell gezüchteten Virus Infizierte bekamen einen Ikterus, sie erwiesen sich aber gegen eine natürliche Hepatitisinfektion immun.

Aufgrund früherer Untersuchungen (1948) über die Inaktivierung von Hepatitisviren im Blut durch Ultraviolettstrahlen haben *Stokes* u. Mitarb. Amnionflüssigkeit von Eiern, die zur Viruspassage gedient hatten, *bestrahlt. Davon wurde zum intrakutanen Hauttest auf Hepatitis* 0,1 ccm intrakutan injiziert. Die Bewertung des Hauttests erfolgte analog der intrakutanen Tuberkulinprobe, jedoch bereits 24 bzw. 36 Stdn. post injectionem. In epidemiologischen Studien reagierten 97% der Erkrankten mit diesem Test positiv. Bei der Serumhepatitis fällt der Test negativ aus.

Nach neueren Untersuchungen darf man allerdings nicht annehmen, daß eine Inaktivierung des Hepatitisvirus durch Ultraviolettbestrahlung gelingt. Der Hauttest ist daher erst dann zulässig, wenn eine sichere Virusinaktivierung erfolgen kann.

Während einer Hepatitisepidemie erkrankten interessanterweise nur 5 von 320 früher auf diese Weise vorgetesteten Personen gegenüber 112 von 825, bei denen der Test nicht angewendet worden war (22). Das mag Zufall sein. Eine infolge des Hepatitistests eingetretene inapparente Infektion und dadurch gebildete aktive Immunität ist aber auch denkbar und erwogen worden.

Passive Immunisierung

Es ist ein Verdienst des Pädiaters *Stokes*, daß er mit *Neefe* (7) bereits 1944 das *Gammaglobulin zur passiven Immunisierung gegen Hepatitis* anwendete. Nachdem bereits 80 Hepatitiserkrankungen in einem Sommerlager aufgetreten waren, erhielten

29 von 159 Jungen im Alter von 6—15 Jahren 0 3 ccm Gammaglobulin pro kg Korper gewicht injiziert Wahrend von 130 unbehandelten Kontrollen 60 mit einer ikterischen Hepatitis erkrankten bekam keiner der mit Gammaglobulin Vorbehandelten einen Ikterus Auch bei den anikterisch verlaufenden Erkrankungen zeigte sich der Schutz des Gammaglobulins in geringerer Krankheitszahl und durch leichtere Krankheitsform Nicht ganz so gunstig wirkte sich der Schutz bei den Madchen und Frauen aus

Im gleichen Jahre wurde ein Schutzversuch mit *Gammaglobulin bei Soldaten* ge macht in deren Einheiten die infektiose Hepatitis endemisch auftrat Die prophy laktische Injektionsdosis betrug 0 12—0 15 ccm/kg Korpergewicht also durchschnitt lich 10 ccm Gammaglobulin pro Mann Das Hepatitis Morbiditatsverhaltnis lag beim Vergleich von 1732 Vorbehandelten gegen 10 326 unbehandelten Kontrollen zwischen 1 4 und 1 8 Nach einer Mitteilung von *Havens* u *Paul* (9) erkrankten die Kontrollen sogar 11fach haufiger an ikterischer Hepatitis als die mit Gammaglobulin geschutzten Kinder In den letztgenannten Untersuchungen sind 0 12—0 24 ccm Gammaglobulin pro kg Korpergewicht verabfolgt worden

Von besonderem Interesse sind die 1951 von *Stokes* u Mitarb veroffentlichten Erfolge *Patienten* und *Personal* eines Heims geistig abnormer Kinder und erwachsener Manner bis zum Alter von 75 Jahren wurden in alternierender Reihenfolge mit Gamma globulin vorbehandelt bzw unbehandelt gelassen

Ausgeschlossen wurden selbstverstandlich alle Personen die bereits eine Gelbsucht durch gemacht hatten Sie wohnten in 5 verschiedenen Pavillons der Anstalt in der die Hepatitis epidemica seit Monaten auftrat Alle Versuchsteilnehmer lebten unter gleichen Bedingungen und konnten uber Monate kontrolliert werden Das Ergebnis zeigt Tab 2 (10)

Tab 2 Hepatitisschutz durch Gammaglobulin in einer Anstalt (*Stokes* u Mitarb 1951)

	Gesamtzahl	anikterische Hepatitis	ikterische Hepatitis epidemica
Gammaglobulin 0 12 ccm/kg	248	4	5
Kontrollen (nicht vorbehandelt)	264	1	44

Dazu ist zu sagen daß 4 von den 5 prophylaktisch mit Gammaglobulin Gespritzten in den ersten 8 Tagen nach der Injektion erkrankten also wohl schon vor der Injektion infiziert waren

In einer anderen Beobachtungsreihe (11) wurde bei *Schwestern* einer Entbindungsanstalt und Kinderklinik mit hoher Hepatitismorbidität ein guter prophylaktischer Erfolg durch Gam maglobulin erzielt.

Auch die *Familienprophylaxe* mit Gammaglobulin ist gunstig beurteilt worden Von 95 Erwachsenen und Kindern die vorbeugend bei Hepatitiserkrankungen eines An gehorigen 0 02 ccm Gammaglobulin pro kg Korpergewicht verabfolgt bekamen er krankte nur einer im Gegensatz zur gleichgroß n Kontrollgruppe in der 13 eine Hepa titis bekamen Mit dieser geringen Gammaglobulinmenge hatte schon *Stokes* (10) einen sehr gunstigen Hepatitisschutz sehen konnen Das Erkrankungsverhaltnis bei Lehrern und Schulern einer Anstalt war 1 35 bei den mit Gammaglobulin Geschutzten gegen uber 1 2 bei den Ungeschutzten

Eine wesentliche *Erganzung hierzu* brachten die exakt durchgefuhrten Untersuchun gen von *Drake* u *Ming* (12) Unter Einbeziehung der Eiweißlabilitatsproben in die klinische Untersuchung fanden sie daß die mit 0 01—0 02 ccm Gammaglobulin pro kg Korpergewicht gespritzten Anstaltsinsassen wohl viel seltener an einer ikterischen He

patitis erkrankten als die Kontrollen daß aber die Zahl der anikterisch verlaufenden Hepatitiden gemessen an pathologischen Labilitatsreaktionen in beiden Gruppen gleichgroß war (s Tab 3)

Tab 3 Hepatitisschutz durch Gammaglobulin (*Drake* u *Ming* [12])

	Gesamtzahl	anikterische *Hepatitis*	ikterische *Hepatitis epidemica*
Vorbehandelt mit 0 01—0 02 ccm Gammaglobulin pro kg Korpergewicht	157	56	5
Kontrollen (nicht vorbehandelt)	267	68	66

Von *MacCollum* wurde die Hepatitisprophylaxe mit Gammaglobulin kurzlich allerdings nicht fur wirkungsvoll erklart (16)

Die bisherigen Untersuchungen lassen uberwiegend erkennen daß die passive Immunisierung gegen die infektiose Hepatitis — verglichen mit der passiven Röteln Windpocken und Mumpsprophylaxe — relativ gunstige Aussichten bietet

Dosierung Nachdem mit der niedrigen Gammaglobulindosierung nur die Zahl der ikterischen nicht der anikterischen Hepatitiden vermindert wird erscheint uns die *Dosierung* von mindestens 0 1 ccm Gammaglobulin pro kg Korpergewicht zur Hepatitisprophylaxe ratsam Wenn die Gammaglobulinprophylaxe eingesetzt wird sollte ein vollkommener Schutz vor der Lebererkrankung angestrebt werden! Denn die anikterische Hepatitis bleibt nicht selten unerkannt und damit unbehandelt Das wiederum ist nach *Kalk* (14) der Grund dafur daß sie bevorzugt zur Zirrhose fuhrt

Die *Dauer* des mit Gammaglobulin passiv zugefuhrten Schutzes ist auf 2—3 Wochen begrenzt da das Gammaglobulin dann bereits ausgeschieden ist Er kann wesentlich langer anhalten wenn es wahrend der passiv erworbenen Immunitat zur Infektion aber nicht zur Erkrankung damit jedoch zur aktiven Antikorperbildung kommt (10)

Eine Indikation zur Hepatitisprophylaxe mit Gammaglobulin ist nicht ganz im Umfang wie zur Morbillenprophylaxe gegeben Bei Hepatitisepidemien in Lagern Kasernen und Anstalten soll sie sich bewahrt haben Eine Familienprophylaxe erscheint bei Hepatitiserkrankung eines Angehorigen der Wohngemeinschaft — zumindest in Epidemiezeiten — empfehlenswert Schließlich ist der Einsatz des Gammaglobulins zur erstrebenswerten Abwendung einer Hepatitiserkrankung und infektion im Beginn der Graviditat indiziert

Die Prophylaxe gegen die *Serumhepatitis* bleibt hauptsachlich auf die ausreichende Sterilisation der Instrumente Spritzen Kanulen usw beschrankt (Seite 315 345) Eine prophylaktische Gammaglobulinwirkung ist jedenfalls nach den vorliegenden Untersuchungen nicht zu erwarten (16) obwohl die Anfangsversuche erfolgreich schienen (15)

Die Empfehlung der Gammaglobulinprophylaxe setzt ihre Unschadlichkeit voraus wie wir schon bei der Masernprophylaxe mit Gammaglobulin betonten Bei intramuskularer Injektion sind außer vereinzelten leichten Temperatursteigerungen und vorubergehender lokaler Schmerzangabe keine Reaktionen zu erwarten

Bedeutsam ist die Frage ob — bei vorausgesetzt einwandfreier Injektionstechnik — durch die Gammaglobulingabe das Hepatitisvirus ubertragen werden kann (s auch S 280) Die Frage ist berechtigt weil die Hepatitisubertragung durch Blut Plasma oder Serum also Quellen des Gammaglobulins eine vielfach bestatigte Tatsache ist

In Serumsammlungen (pools) aus 500 Spendern hat man immer mit mindestens einer Infektionsquelle zu rechnen (19) Deshalb ist die Mitteilung aus den USA nicht verwunderlich, daß 4,5% von 649 Personen die mit Plasma aus solchen Plasmapools (etwa 10000 Spender) behandelt wurden, innerhalb von 6 Wochen eine hämatogene Hepatitis bekamen Dagegen wurde in derselben Studie nach Gammaglobulingabe keine Hepatitis festgestellt (20) In einer anderen Mitteilung jedoch (21) ist von 1 Hepatitis auf 400 Gammaglobulinempfänger berichtet worden. Allerdings blieben 71 andere denen dieselbe Charge injiziert wurde gesund

Auch andere Untersuchungen die wir schon zitierten (s o) zeigten daß eine Hepatitisübertragung durch Gammaglobulin viel seltener zu erwarten ist als mit Plasma oder Serumgaben

Zusammenfassung

Die passive Immunisierung gegen die Hepatitis epidemica scheint — verglichen mit den Gammaglobulinversuchen gegen Röteln Windpocken und Mumps — nächst folgend der Masernprophylaxe eine relativ günstige Wirkung zu zeigen Zahlreiche Untersuchungen im vergangenen Jahrzehnt lassen einen passiv übertragbaren begrenzten Schutz gegen die ikterisch verlaufende Hepatitis epidemica durch Gammaglobulin erkennen wenn es auch nicht an einzelnen negativen Urteilen fehlt

Dosierung Bei Reduktion der Dosis unter 0 05 ccm/kg Körpergewicht trat die anikterische Hepatitis in gleicher Zahl auf wie bei den nicht immunisierten Personen Wenn jedoch das Gammaglobulin zur Hepatitisprophylaxe eingesetzt wird sollte die völlige Verhütung der Leberentzündung angestrebt werden denn die anikterische Verlaufsform der Hepatitis führt bevorzugt zur Leberzirrhose *Die empfehlenswerte Dosis* ist demnach mindestens 0 1 ccm/kg die *Schutzdauer* 2—3 Wochen Gegen die Serumhepatitis scheint das Gammaglobulin keine prophylaktische Wirkung zu haben

Die *Indikation* zur Hepatitisprophylaxe mit Gammaglobulin ist beim epidemischen Auftreten der Erkrankung in größeren Gemeinschaften (Kasernen Lagern Anstalten usw) gegeben Aber auch zum Schutze von Kranken besonders aber von graviden Frauen ist Gammaglobulin zu empfehlen Sein Einsatz zur Familienprophylaxe wird günstig beurteilt

Schrifttum

(Masernprophylaxe)

1 Home F zit n Debré & Joannon
2 Debré R & P Joannon Le Progrès med Paris 1927 1601
3 Enders J F zit in Les Gamma Globulins et la Médicine des Enfants Paris 19[illegible] S [illegible]53
4 Taniguchi T M Hosokawa S Kuza & K Terada Japan J Exper Med 13 577 1935
5 Wenkebach G & H Kunert Dtsch med Wschr 1937 1006
6 Taniguchi T Y Okuno A Aoyama & K Kusumoto Med. J Osaka Univ 6 1013 19[illegible]6
7 Degkwitz R Zschr Kinderhk 25 134 1920
8 Nicolle C & E Conseil Bull. Soc méd. hôp 4[illegible] 336 1918
9 Degkwitz R Zschr Kinderhk. 27 171 19[illegible]1
10 Degkwitz R & B de Rudder n de Rudder Die akuten Zivilisationsseuchen Leipzig 1934
11 Saarelma M Annal paediatr fenn 2 9 19[illegible]6
12 Report Medical Research Council Lancet 19[illegible]0 732
13 Cohn E J J L Oncley L E Strong W L Hughes & S H Armstrong J Clin Invest 23 417 1944
14 Tiselius A Trans Far Soc. 33 524 1947
15 Tiselius A & E A Kabat J Exper Med 69 119 1939

16 Mitteilung der Behringwerke
17 Koch F Dtsch med Wschr 1954 1324
18 Stokes J Ann int Med 26 353 1947
19 Janeway Ch A in *„Les Gamma Globulines et la Medicine des Enfants" Paris 1955* S 206
20 Ginsberg H S I G Tillotson G F Badger W S Jordan & I H Dingle J Laborat Clin Med 42 808 1953
21 Degkwitz R im Handbuch der experimentellen Therapie herausgegeben von A Wolff Eisner Munchen 1926
22 Strauss P in „Les Gamma Globulines et la Médicine des Enfants" Paris 1955 S 241
23 Brightman J & R F Korns J Amer Med Ass 135 268 1947
24 Cockburn W C J A Harrington R A Zeitlin D Morris & F E Camps Brit Med J 2 6 1951
25 Herrman C Arch pediatr 40 678 1923
26 McDonald J C in Les Gamma Globulines et la Medicine des Enfants" Paris 1955
27 Greenberg M O Pellitten & D T Eisenstein J Pediatr St Louis 46 642 1955
28 Odessky L A v Bedow H Weisler & Newman J Pediatr St Louis 43 404 1953
29 Zakrzewski F O in „Les Gammaglobulines et la Medicine des Enfants Paris 1955 S 285
30 Catel W Die Medizinische 1955 756

Schrifttum

(Rotelnprophylaxe)

1 Chassagne P Les Gamma Globulines et la Medecine des Enfants" Paris 1955 S 261
2 Gregg N M Trans Ophthalm Soc Austral 3 35 1941 u Med J Austral 32 313 u 503 1945
3 Tondury G Helvet paediatr Acta 2 105 1952
4 Deturmeny G Bull Federat Soc Gynec et Obstetr 6 655 1954
5 Bourquin J B Les malformations du nouveau ne causees par des viroses de la grossesse et plus particulièrement par la rubéole (Embryopathie rubéoleuse) These Genève 1948
6 Wesselhoeft C N England J Med 236 943 + 978 1947
7 — N England J Med 240 158 1949
8 Greenberg M zit n 20
9 Lundstrom R Acta paediatr 41 583 1952
10 Ivstam B Acta oto laryng 39 380 1951
11 Habel K Publ Health Rep 57 1126 1942
12 Bass M & Mitarb N Y Med J 5 21 1949
13 Kaude J Wins G & Karaulnik M Dtsch med Wschr 1954 1183
14 Stokes J Ann int Med 26 353 1947
15 Mele Ch zit n 1
16 Korns R F J infect Dis 90 183 1952
17 Anderson S G & H McLorinan Med J Austr 1 182 1953
18 McDonald J C in *Les Gamma Globulines et la Médicine des Enfants" Paris 1955* S 269
19 Warkany J zit n 20
20 Krugman S & Ward R J Pediatr St Louis 44 489 1954

Schrifttum

(Windpockenprophylaxe)

1 Ivenskaja E Zbl Kinderhk 24 708 1930
2 Kling C A Berlin Klin Wschr 1913 2083 1915 13
3 Knopfelmacher W Mschr Kinderhk 25 367 1923
4 v Kesmarszky K Arch Kinderhk 85 1 1928
5 Finkelstein L O R A Wilfaud & E N Chochal Mschr Kinderhk 40 489 1928
6 Rabinoff Arch pediatr 32 651 zit n 15
7 Kleinschmidt H Akute Infektionskrankheit im Kindesalter in Diagnostische und Therapeutische Irrtumer und deren Verhutung" Leipzig 1922

8 Soldin, M Medizin Klin. 1923 579
9 Nelken C Mschr Kinderhk. 32, 128 1926
10 Wadell W W & R C. Eley Amer J Dis Childr 34 540 1927
11 Cerkasov A & J Gudima Pediatr 13 26 1929
12 Angarano D & C Gabriele Pediatr Riv 39 1050 1931
13 Hotzen A. Mschr Kinderhk. 15 576 1918/19
14 Handrick E. Mschr Kinderhk. 13, 242, 1916
15 Gidionsen, G Zschr Kinderhk. 54 554 1933
16 Thomas E & A. Walter Munch med Wschr 1922, 464
17 Gyllensward, C. Acta med. Scand 76 106 1931
18 White, B Boston Med J 193 210 1925
19 Hoffmann W Schweiz. med. Wschr 1925 716
20 Petenyi zit n. Gidionsen (15)
21 Orosz D Arch Kinderhk 88 269 1929
22 Stokes J in Rivers Virus and Rickettsial Infections of Man, 2. Aufl 1952
23 Blacksan Peterson & Conroy zit. n Weech (24)
24 Weech A. A Amer J Med. Ass 82, 1245 1924
25 Wallgren, A Zbl Kinderhk 90 422, 1927
26 Schmidt W Medizin. Klin 1924 642
27 Lewis, J M., L Barenberg & G Grossmann Amer J Dis Childr 53 750 1937
28 Giraud, P in Les Gamma Globulines et la Médicine des Enfants Centre Int. de l'Enfance Paris 1955 Seite 26
29 Chassagne P in Les Gamma-Globulines et la Médicine des Enfants" Centre Int. de l'Enfance Paris 1955
30 Funkhouser W G J pediatr 32, 257 1948
31 Janeway C A. Practitioner 161 333 1948
32 Sala, U La Haute 25 737 1954
33 v Harnack, G A & G Martini Dtsch med. Wschr 1952, 40
34 Cocozza, G & E Tiso Pediatria 63 822, 1955

Schrifttum

(Mumpsprophylaxe)

1 de Rudder B Die akuten Zivilisationsseuchen Georg Thieme Verlag Leipzig 1934
2 Bertelsen zit. in Reiner Muller Medizinische Mikrobiologie 4 Aufl Munchen/Berlin 1950
3 Gordon, J E & R. H Heeren Amer J Med Sci 200 412, 1940
4 Habel K. Publ Health Rep 60 201 1945
5 Enders J F L W Kane S Cohen & I H Levens J Exper Med. 81 93 1945
6 Maris E P Enders J Stokes & L W Kane J Exper Med. 84 323 1946
7 Kramár J & J Barla Szabó Orvosi Hetil 73 601 1929 Ref Zbl Kinderhk 23 534 1930
8 Stokes J J F Enders E P Maris & L W Kane J Exper Med. 84 407 1946
9 Beveridge W I B & P E Lind Austral J Exper Biol 25 337 1947
10 Habel K zit n Henle & Mitarb (17)
11 Bradford, W L Mumps in Brennemann s Practice of Pediatrics Vol 2, Prior Company Hagerstow Maryland 1956
12 Johnson C D & E W Goodpasture J Exper Med 59 1 1934
13 Johnson C D Amer J Hyg 21 46 1935
14 — Amer J Hyg 23 322 1936
15 Henle G W Henle J S Burgoon, W J Bashe & J Stokes J Immunol 66 535 1951
16 Henle G J S Burgoon W J Bashe C F Burgoon J Stokes & W Henle J Immunol 66 561 1951
17 Henle G W J Bashe J S Burgoon, C F Burgoon G R Hunt & W Henle J Immunol 66 561 1951
18 Enders J R I H Levens J Stokes E P Maris & W Berenberg J Immunol 54 283 1946

19 Henle G J Stokes J S Burgoon W J Bashe C F Burgoon & W Henle J Immunol 66 579 1951
20 Hess A F Amer J Dis Childr 1915 99
21 — Proc Soc Exper Biol Med 12 144 1915
22 Regan J C J Amer Med Ass 84 279 1925
23 Lavergne V de & P Florentin Bull Acad Med 93 362 1925 u Paris Med 55 522 1925
24 Zeligs M J Pediatr 1 727 1932
25 Skrotzky A I zit n J E Gordon u R H Heeren Amer J Med Sci 200 412 1940
26 Kutscher G W J Pediatr 16 166 1940
27 Barenberg L & J Ostroff Amer J Dis Childr 42 1109 1931
28 Gunn W Brit med J 1932 183
29 Rambar A C Amer J Dis Childr 71 1 1946
30 Gellis S S McGuiness & M Peters Amer J Med Sci 210 661 1945
31 McGuiness A C J Amer Med Ass 148 261 1952
32 Stokes J Amer Int Med 26 353 1947
33 Kaude J G Wins & M Karaulnik Dtsch med Wschr 1954 1183
34 Winslow J Bashe jr T Gotlieb & G u W Henle J Immunol 71 76 1953
35 Cocozza G & E Tiso Pediatria 63 822 1955
36 Henle G W Henle K K Wendell & P Rosenberg J Exper Med 88 223 1948
37 Muller F Zschr Kinderhk 75 291 1954

Schrifttum

(Hepatitisprophylaxe)

1 Sherman J L & H F Eichenwald Amer J Int Med (Boston) 44 1049 1956
2 Bennet, A M R B Capps M E Drake R H Ettinger E H Ettinger E H Mills & J Stokes Arch Int Med 90 37 1952
3 Milojčić B Zbl Kinderhk 49 68 1954
4 Tolentino P Lattante 24 209 1953
5 v Harnack G A & G Martini Dtsch med Wschr 1952 40
6 Doll E Mschr Kinderhk 103 391 1955
7 Stokes J & J R Neefe J Amer Med Ass 127 144 1945
8 Gellis S S J Stokes G M Brother W M Hall H R Gilmore E Beyer & R A Morissey J Amer Med Ass 128 1062 1945
9 Havens P & J R Paul J Amer Med Ass 129 270 1945
10 Stokes J J D Farquhar M E Drake R B Capps C S Ward O Mills & A W Kitts J Amer Med Ass 147 714 1951
11 Capps R B A M Bennet & J Stokes Arch Int Med 89 6 1952
12 Drake M E & C Ming J Amer Med Ass 155 1302 1954
13 Hsia D Y M Lousway & S S Gellis N England J Med 250 417 1954
14 Kalk H Dtsch med Wschr 1950 1317
15 Grossman E B S G Stewart & J Stokes J Amer Med Ass 129 991 1945
16 MacCallum F O in Les Gamma Globulines et la Medicine des Enfants" S 285 Masson & Cie Paris 1955 u Symposion Dtsch med Wschr 1957 1241
17 Zakrzewski F O in Les Gamma Globulines et la Medicine des Enfants S 297 1955
18 Behringwerke Marburg Prospekt
19 Murray R & F Ratner Soc Exper Biol 83 554 1953
20 Brightman J u R F Korns J Amer Med Ass 135 268 1947
21 Janeway A J Clin invest 23 541 1944
22 Drake M E A W Kitts M C Blanchard J D Farquhar J Stokes & W Henle J Exper Med 92 283 1950 u 95 231 1952
23 Henle G M E Drake W Henle J Stokes Proc Soc Exper Biol Med 73 603 1950
24 Gellis S S & D Y Hsia N England J Med 249 400 1953
25 Cockburn W C J A Harrington R A Zeitlin D U Morris & F E Camps Brit Med J 2 6 1951
26 Molnar S Mschr Kinderhk 105 49 1957

DIE FLECKTYPHUSSCHUTZIMPFUNG

von *R. Wohlrab*

Die Lage in der Beherrschung und Bekämpfung des Flecktyphus hat sich seit dem Ende des letzten Krieges grundlegend geändert. Der Flecktyphus hatte bis dahin jahrtausendelang mit seinem Schrecken die Völker in Kriegs- und Notzeiten, vor allem die Träger von Hochkulturen in ähnlicher Weise wie Pest und Pocken mehr als dezimiert. Gegen diese Krankheit half noch im letzten Kriege nichts anderes als ihre Überträger, die Läuse, zu bekämpfen, und das mit der umständlichen Heißluft- oder Dampfentlausung. Heute wirkt im Kampf gegen die Laus noch wochenlang *ein wenig DDT-Staub oder ein* ähnliches Insektizid tödlich für Überträger und Seuche. Diese Segnung zu ermessen vermag nur der, dessen Patienten Läuse im Verband oder im Stroh des Lagers hatten.

Die Behandlung des Flecktyphus mit Chloramphenicol und Aureomycin hat seit 1947 die symptomatische Therapie einer Krankheit mit einer Letalität bis zu 30% und mehr abgelöst und die Prognose wesentlich verbessert.

Entwicklung

Die Schutzimpfung gegen Flecktyphus wie auch gegen alle übrigen Krankheiten dieser Erregergruppe (murines Fleckfieber, Rocky Mountains Spotted Fever, Tsutsugamushi und ihre Verwandten) hat sich erst entwickeln können, als Züchtungsmethoden zur Rickettsienanreicherung entwickelt worden waren. Das war in den Jahren zwischen 1930 und 1940. Dann folgte mit dem dringenden Bedarf einer Waffe gegen die Krankheit die Entwicklung mehrerer erfolgreicher und gefahrloser Methoden der Impfstoffgewinnung, die aber mit Aufkommen von DDT und Chloramphenicol an praktischem Interesse erheblich verloren.

Bereits nach dem ersten Weltkrieg von 1914—1918 hat *R. Weigl* (21) die von *da Rocha Lima* experimentell erprobte Gewinnung von Rickettsien aus Därmen fleckfyphusinfizierter Läuse weiter ausgebaut und vor allem durch die Entwicklung der Analklistierinfektion die Infektion der Läuse von Flecktyphuskranken unabhängig gemacht. Dieser Läuseimpfstoff war naturgemäß kein Massenprodukt. Es wurde zwar unter Einsatz erheblicher Mittel an Menschen und Material von italienischer und deutscher Seite für den Abessinischen Feldzug und den Ostfeldzug (16, 12) *eine erstaunliche* Mengenproduktion zustande gebracht und ein Wunderwerk an Präzisionslaborarbeit geliefert. Aber es war damals bereits zu übersehen, daß ein kleines Mehr an Grundlagenforschung vor dem Kriege schneller eine bessere Entwicklung ermöglicht hätte. Die amerikanischen Truppen z. B. waren zu Millionen erfolgreich mit Dottersack-*Impfstoffen geimpft* (5).

Hatte man anfangs an den Flecktyphus-Impfstoff als ein Mittel der Massenprophylaxe gedacht und entsprechend im Kriege auch eingesetzt, so ist heute als Indikation nur noch der Schutz beruflich besonders gefährdeter Personenkreise, vor allem der Pflegepersonen, geblieben.

Erreger und Impfstoff

Die franzosische Bakteriologie angeregt von den großen Erfolgen der Pasteur schen Tollwutimpfung hat in allen moglichen Abwandlungen versucht einen *abgeschwachten Impfstoff* auch fur Flecktyphus zu entwickeln Aber weder in jahr zehntelangen Tierpassagen noch in Gewebezuchtung ist eine Abschwachung der Rickettsia prowazeki gelungen Wohl gibt es primar schwach virulente Stamme (9) und Impfstoffe mit lebenden Erregern die durch Galle (7) oder Öl Eigelb und Trock nung (15) abgeschwacht sind Bei der Schutzimpfung in endemischen Flecktyphus gebieten war ihre Anwendung gefahrlos aber in nicht endemischen Gebieten zu gefahrlich Es ist niemals berechtigt einen lebenden Impfstoff anzuwenden wenn man mit einer *Totvakzine* das gleiche erreichen kann

Das aber haben *Weigl* (21) mit seinem Lauseimpfstoff danach *Cox* (10) fur Rik kettsia mooseri und *Otto* u *Wohlrab* (19) fur Rickettsia prowazeki mit der Dottersack Vakzine und *Castañeda* (8) mit *Lungenimpfstoffen gezeigt*

Der *Erreger* die Rickettsia prowazeki gehort mit den Rickettsien an die Grenze zwischen das Reich der Bakterien und das der Virusarten Lichtoptisch gut mit Giemsa darstellbar aber nur intra nie extrazellular wachsend so daß ihrer Vermehrung Grenzen gesetzt waren und teilweise filtrierbar ist ihre Einordnung schwierig Erst mit der Entwicklung der Gewebekulturtechnik gelang es zu großen Mengen Rickett sien zu kommen Dabei bahnte gewissermassen die nahe verwandte Rickettsia mooseri der Erreger des murinen Fleckfiebers der im Laborversuch viel sproderen Rickettsia prowazeki den Weg Die erste erfolgreiche Zuchtung war die oben erwahnte auf Lausen

Von *Weigl* (21) wurde die Technik ausgebaut Normale ohne Erfahrung gar nicht leicht einwandfrei zuchtbare Lause die auf Menschen gefuttert werden mussen — sie befinden sich zu diesem Zweck in Holzkafigen mit Seidengazefenster — werden durch feine Glaskapillaren unter der Lupe mit Rickettsia prowazeki Infektionsmaterial analklistiert danach auf Fleck typhus Immunen (durch Schutzimpfung!) weiter gefuttert Nach 5—7 Tagen entwickelt sich die fur Lause todliche Infektion des Darmepithels der Lause Gepruft wird der Rickettsien gehalt durch Mikroskopie der Lausefaeces Dann wird der Lausedarm unter der Lupe opera tiv gewonnen 50—120 solcher gut rickettsienhaltiger Darme in 0 5% Phenol genugen als sogenannte Lauseimpfstoffe fur eine Impfdosis in 3 subk Injektionen

Die *Dottersack Methode* von *Cox* 1938 (10) zuerst fur Rickettsia mooseri erfolg reich angewandt wurde 1939 von *Wohlrab* (19) fur die Rickettsia prowazeki ebenso erfolgreich befunden Die Dottersack Methode hat sich als eine speziell fur Rickettsien vorzugliche Isolierungs und Vermehrungsmethode erwiesen Alle ubrigen Rickettsien mit geringen Ausnahmen zu denen die Rickettsia quintana gehort wachsen dort vorzuglich mindestens nach Adaptierung

Die Leichtigkeit der Technik hat es ganz im Gegensatz zur Lausetechnik mit sich gebracht daß im Kriege ungenugend uberwachte *Impfstoffe* auf den Markt kamen die nach eigener Erfahrung z T uber keinerlei Rickettsiengehalt verfugten sondern (absichtslos freilich) mit irgendwelchen Bakterien der Xerosegruppe und dgl gewonnen wurden Nach *Otto* u *Wohlrab* (19) wurden aus 1 gut bewachsenem Dottersack 10 Dosen Impfstoff her gestellt In dieser Konzentration war der Impfstoff dem Lauseimpfstoff gleichwertig *Wohlrab* ha seinen Warschauer Dottersack" Impfstoff nicht zur Verbesserung mit Lauseimpfstoff versetzt (*Eyer* [2]) sondern aus praktischen Gesichtspunkten der Impfstoffausgabe einen gepruften Mischimpfstoff aller drei Rickettsien Zuchtungsmethoden (Lause Eier Lungen) hergestellt

Eine Reinigung des Dottersackimpfstoffs war nicht nötig seltene Eiuberempfindlichkeit mußte aber beachtet werden Die amerikanischen Impfstoffe sind mit Äther (11) oder durch Absorption gereinigt und wasserklar

Die von *Castaneda* (8) für *Rickettsia mooseri* und *Sparrow* und *Durand* für *Rickettsia prowazeki* entdeckte Züchtbarkeit der Rickettsien in spezifischen Pneumonien bei nasal infizierten Mäusen wird für die Gewinnung von *Lungenimpfstoffen* benutzt da sie leicht herstellbar und gut wirksam sind

Die Impfstoffe entwickeln eine erhebliche im Tierversuch nachweisbare *antiinfektiose Immunität* die an Meerschweinchen und an Mäusen gemessen werden kann

Die Entdeckung von Rickettsiatoxinen (13) hat (14) zur Entwicklung des *Henderson* Testes geleitet in *dem* die antitoxischen Fähigkeiten von Immunseren gemessen werden Die Rickettsientoxine sind *in* ihrer Toxinwirkung an die vitalen Rickettsien gebunden in antigener Beziehung anscheinend aber nicht Außerdem gibt es toxinarme und reiche Rickettsien Stämme

So ist die *Prüfung der Impfstoffe* eine Notwendigkeit nicht nur für den Verbraucher sondern auch für den Hersteller von Impfstoffen Es sind verschiedene Prüfungsmethoden entwickelt worden In Deutschland dürfen *nur* staatlich geprüfte Impfstoffe angewendet werden Die ersten Prüfungsbestimmungen mit Hilfe des Meerschweinchenversuchs waren *nur* an die sehr schwankende Empfänglichkeit des Tieres für Rickettsien Infektionen gebunden zeigten aber sehr wichtige antiinfektiose Immunitätsleistungen an

Der Henderson Test mißt antitoxische Immunisierungsleistungen (17)

Die *staatlichen Prüfungsvorschriften* (18) benutzen beide Messungen die Hälfte der immunisierten Versuchstiere wird infiziert und beobachtet bei der anderen Hälfte wird das Antitoxin Neutralisierungsvermögen gemessen (17) Mit beiden Methoden muß eine Wirksamkeit gefunden werden Der Impfstoff hat 2 Jahre Laufzeit wird aber nach einem Jahr erneut geprüft

Die Impfstoffe sind Totvakzinen *d h* die Erreger sind abgetötet und nicht mehr vermehrungsfähig Dies und die bakterielle Sterilität werden ebenfalls geprüft

Die *Immunität* nach überstandenem Flecktyphus haftet praktisch lebenslänglich Russische Autoren und Impfstoffhersteller berichten von zweiten Erkrankungen ein allerdings recht seltenes Vorkommen Die neuen Beobachtungen über Flecktyphus Spätrezidive nach Jahren sind bisher *nur* durch Rickettsien Agglutinationsnachweis nicht aber durch Virusnachweis bewiesen

Wirkung Durchführung und Indikation

Der tote Flecktyphusimpfstoff kann die Immunisierungshöhe einer Erkrankung nicht erreichen Bei Meerschweinchen ist die Immunität nach Krankheit 8mal starker als nach Schutzimpfung (20)

Die antiinfektiose Immunität stärkt die Infektionsabwehr die antitoxische führt zu *einer* Abschwächung der Krankheitserscheinung Folgende Wirkungen der Flecktyphus Schutzimpfung sind bekannt

1 Eine Milderung der Erkrankung mit Verkürzung der Fieberdauer Abwesenheit oder Milderung von ZNS *Symptomen (der Kopfschmerz wird dagegen beson*

Erreger und Impfstoff

Die franzosische Bakteriologie angeregt von den großen Erfolgen der Pasteur schen Tollwutimpfung hat in allen moglichen Abwandlungen versucht einen *abgeschwachten Impfstoff* auch fur Flecktyphus zu entwickeln Aber weder in jahrzehntelangen Tierpassagen noch in Gewebezuchtung ist eine Abschwachung der Rickettsia prowazeki gelungen Wohl gibt es primar schwach virulente Stamme (9) und Impfstoffe mit lebenden Erregern die durch Galle (7) oder Öl Eigelb und Trocknung (15) abgeschwacht sind Bei der Schutzimpfung in endemischen Flecktyphusgebieten war ihre Anwendung gefahrlos aber in nicht endemischen Gebieten zu gefahrlich Es ist niemals berechtigt einen lebenden Impfstoff anzuwenden wenn man mit einer *Totvakzine* das gleiche erreichen kann

Das aber haben *Weigl* (21) mit seinem Lauseimpfstoff danach *Cox* (10) fur Rickettsia mooseri und *Otto* u *Wohlrab* (19) fur Rickettsia prowazeki mit der Dottersack Vakzine und *Castaneda* (8) mit Lungenimpfstoffen gezeigt

Der *Erreger* die Rickettsia prowazeki gehort mit den Rickettsien an die Grenze zwischen das Reich der Bakterien und das der Virusarten Lichtoptisch gut mit Giemsa darstellbar aber nur intra nie extrazellular wachsend so daß ihrer Vermehrung Grenzen gesetzt waren und teilweise filtrierbar ist ihre Einordnung schwierig Erst mit der Entwicklung der Gewebekulturtechnik gelang es zu großen Mengen Rickettsien zu kommen Dabei bahnte gewissermassen die nahe verwandte Rickettsia mooseri der Erreger des murinen Fleckfiebers der im Laborversuch viel sproderen Rickettsia prowazeki den Weg Die erste erfolgreiche Zuchtung war die oben erwahnte auf Lausen

Von *Weigl* (21) wurde die Technik ausgebaut Normale ohne Erfahrung gar nicht leicht einwandfrei zuchtbare Lause die auf Menschen gefuttert werden mussen — sie befinden sich zu diesem Zweck in Holzkafigen mit Seidengazefenster — werden durch feine Glaskapillaren unter der Lupe mit Rickettsia prowazeki Infektionsmaterial analklistiert danach auf Flecktyphus Immunen (durch Schutzimpfung!) weiter gefuttert Nach 5—7 Tagen entwickelt sich die fur Läuse todliche Infektion des Darmepithels der Lause Gepruft wird der Rickettsiengehalt durch Mikroskopie der Lausefaeces Dann wird der Lausedarm unter der Lupe operativ gewonnen 50—120 solcher gut rickettsienhaltiger Darme in 0 5% Phenol genugen als sogenannte Lauseimpfstoffe fur eine Impfdosis in 3 subk Injektionen

Die *Dottersack Methode* von *Cox* 1938 (10) zuerst fur Rickettsia mooseri erfolgreich angewandt wurde 1939 von *Wohlrab* (19) fur die Rickettsia prowazeki ebenso erfolgreich befunden Die Dottersack Methode hat sich als eine speziell fur Rickettsien vorzugliche Isolierungs und Vermehrungsmethode erwiesen Alle ubrigen Rickettsien mit geringen Ausnahmen zu denen die Rickettsia quintana gehort wachsen dort vorzuglich mindestens nach Adaptierung

Die Leichtigkeit der Technik hat es ganz im Gegensatz zur Lausetechnik mit sich gebracht daß im Kriege ungenugend uberwachte *Impfstoffe* auf den Markt kamen die nach eigener Erfahrung z T uber keinerlei Rickettsiengehalt verfugten sondern (absichtslos freilich) mit irgendwelchen Bakterien der Xerosegruppe und dgl gewonnen wurden Nach *Otto* u *Wohlrab* (19) wurden aus 1 gut bewachsenem Dottersack 10 Dosen Impfstoff hergestellt In dieser Konzentration war der Impfstoff dem Lauseimpfstoff gleichwertig *Wohlrab* hat seinen Warschauer „Dottersack Impfstoff nicht zur Verbesserung mit Lauseimpfstoff versetzt (*Eyer* [2]) sondern aus praktischen Gesichtspunkten der Impfstoffausgabe einen gepruften Mischimpfstoff aller drei Rickettsien Zuchtungsmethoden (Lause Eier Lungen) hergestellt

Zusammenfassung

Der Flecktyphus ist eine Seuche deren Bekampfung heute vom DDT und ahnlichen Insektiziden und deren Behandlung vom Chloramphenicol oder Aureomycin beherrscht wird Die Flecktyphusschutzimpfung bot sich an seit es gelang Rickettsia prowazeki in Massen zu zuchten Die Immunitat des Schutzgeimpften gleichgultig ob durch Impfstoff aus Lausen Dottersacken der Huhnerembryonen oder infizierten Mauselungen ist *antiinfektios* von maßiger Wirksamkeit Starke Infekte und die Viramie werden abgekurzt und abgeschwacht Solche Kranke sind epidemiologisch nicht mehr ansteckend Die Immunitat des Schutzgeimpften wird im wesentlichen bestimmt durch ihren *antitoxischen Anteil* Hierdurch werden die Krankheitssymptome stark gemildert das Fieber verkurzt und erniedrigt die ZNS Beteiligung abgeschwacht und schließlich damit todliche Ausgange verhindert Die staatliche Prufung ist neuerdings auch auf dieses Vermogen des Impfstoffes ausgedehnt und sichert heute eine gleichmaßige Wirkung der Impfstoffe Die Impfung ist angebracht bei allen Personen die durch Flecktyphus beruflich gefahrdet sind Sie wird durch dreimalige subk Injektion von 1 ccm Fleckfieberimpfstoff mit 5—7 Tagen Abstand durchgefuhrt Als Seuchenmaßnahme ist die Lausebekampfung vorzuziehen

Schrifttum

1 Aschenbrenner Klinik der Rickettsien in Handbuch der inn Med Infektionskrankheiten Berlin 1952 I 682
2 Eyer Allgemeines uber Rickettsiosen ebenda 1952 I 639
3 Gildemeister Haagen Waldmann Handbuch der Viruskrankheiten Jena 1939 Bd II S 5.8 Fleckfiebergruppe von R Otto und R Wohlrab
4 Kudicke R & R Wohlrab Schriftenreihe fur Seuchenbekampfung I Immunitat und Schutzimpfungsverfahren bei Erkrankungen der Fleckfiebergruppe Stuttgart 1944
5 Viral and Rickettsial Infections of Man John C Snyder The Typhus fevers 1948

Einzelarbeiten

6 Bestelmeyer Med Wschr 1947 293
7 Blanc und Baltazard Arch Inst Pasteur du Maroc 2 445 1941
8 Castaneda R Amer J Path 15 467 1939
9 Clavero & Gallardo Madrid Escuela Nacional de Sanidad 1949
10 Cox H Public Health Reports 53 (1938) Science 94 399 1941
11 Craigie J Canad J Res E 23 104 1945
12 Eyer H Dtsch Arztebl 1941 61
— Öff Gesdienst 97 7 B (1941)
13 Gildemeister F & E Hagen Dtsch med Wschr 1940 878
— Zbl Bakt Orig 148 257 1942
14 Henderson Nat Inst Health Bull 33 183 1945
15 Laigret J & R Durand Bull acad méd 122 84 1939
16 Mariani C Ann Igiene 1939 316
17 Otto & R Siegert Arb Staatsinst exper Ther Ffm 1947 1
18 — Arb Staatsinst exper Ther Ffm 1948
19 Otto R & R Wohlrab Arb Staatsinst exper Ther Ffm 1940 1
20 Siegert R Hyg Inf krankh 27 512 1948
21 Weigl R Die Methoden der aktiven Fleckfieberimmunisierung Bull internat Acad pol sc Cl med 4 25 (1930)
22 Wohlrab R & G Patzer Munch med Wschr 1944 57

ders empfunden da die Somnolenz fehlt) Verhutung von Todesfallen als Aus druck der antitoxischen Wirkung (1)

2 Eine Schwachung der Infektiositat so daß der Flecktyphuskranke als Infektions quelle fur Lause ausfallt da der Rickettsiengehalt seines Blutes zu gering oder zu kurzdauernd ist

Die Milderung des Krankheitsbildes durch Schutzimpfung ist wiederholt studiert worden vor allem in der rickettsienbeladenen Atmosphare (Lausekotinhalation!) der Lauseimpfstoffhersteller (*Weigl Eyer Wohlrab Haas*) Die vereinzelt berichteten Todesfalle trotz Schutzimpfung lassen sich meist durch Unvollstandigkeit der Impfung oder Verwendung geschadigter Impfstoffe aufklaren Der Massenbedarf des Krieges kam der Qualitat der Impfstoffe nicht immer zugute Die relative Rickettsiensterilitat des Impflings ist von *Weigl* zuerst festgestellt und von *Wohlrab* u *Patzer* (22) be statigt worden

Die *Durchfuhrung der Schutzimpfung* entspricht der bei bakteriellen Impfstoffen Dreizeitige subkutane Impfung von 1 ccm mit 5—7 Tagen Abstand wird allgemein als ausreichend angesehen Naturlich sind zahlreichere Unterteilungen also 5mal wie bei jeder Impfung auch hier vorteilhafter da es nicht so sehr auf die Qualitat als auf die Wiederholung des spezifischen Reizes ankommt Etwa 4 Wochen nach der letzten Injektion ist die Hohe des Impfschutzes erreicht

Dauer der antiinfektiosen Immunitat Der Impfschutz muß jahrlich aufgefrischt werden *Aschenbrenner* u a (1) warnen davor moglicherweise in die spate Inkubation hineinzuimpfen weil dabei mehrfach besonders sturmische und dann letal endende Krankheitsablaufe gesehen wurden

Indikationsstellung Eine Schutzimpfung durfte bei jeder starkeren Infektions gefahrdung angezeigt sein also bei Arzten und Hilfspersonal von Infektionskranken hausern in Flecktyphusgebieten bei Gefangniswartern und Arbeitern in entsprechen den Laboratorien und Entlausungsanstalten Massenimpfungen sind grundsatzlich aus hygienischen Grunden weniger angebracht als eine Lausevernichtung Ein geringes Maß an Hygiene vermag Lause und Flecktyphus fernzuhalten z B schon der tagliche Wechsel von Tag und Nachthemd Es gibt aber Situationen wo eher ein Impfstoff zur Verfugung steht als ein sauberes Schlafzimmer und in diesen Situationen durften die Maßnahmen dem Druck der Verhaltnisse folgen

Vertraglichkeit Der Impfstoff sowohl aus Lausen wie Eiern und Lungengewebe *ist gut vertraglich* Lokalreaktionen sind kaum Allgemeinreaktionen in wenigen Fal len angeblicher Überempfindlichkeit (Allergie) gegen das Eiweiß von Lausen oder Huhnereiern bekannt geworden

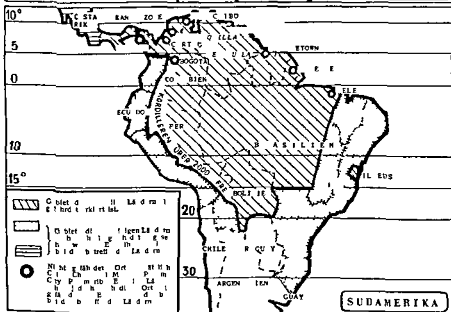
Passive Immunisierung

Die Rekonvaleszentenserotherapie ist in Ermangelung besserer Mittel oft gelobt worden Selbst Fortentwicklungen zu Immunblutspendern sind mit Erfolg (aber nur im Einzelfall) versucht worden

Recht einfach laßt sich ein Immunserum von Schafen gewinnen die nach Infektion hohe Antikorpertiter haben (*Mosing Radlo Wohlrab* [4]) Die Anwendung durfte heute aber durch die Antibiotikatherapie uberholt sein

Durch Gelbfieber gefährdete Gebiete

ANGLO AGYPTISCHER
SUDA
NIGERIEN
FRANZÖSISCH AQUATORIAL AFRIKA
ÄTHIOPIEN
ITALIENISCH SOMALILAND
BELGISCH KONGO
MOZAMBIQUE
AFRIKA



IMPFUNGEN GEGEN KRANKHEITEN IN AUSSEREUROPAISCHEN LANDERN

von W Schafer

In diesem Kapitel soll auf einige Impfungen eingegangen werden die unter normalen Verhaltnissen fur die Bevolkerung in Europa keine Rolle spielen aber fur Reisende ins Ausland gegebenenfalls in Betracht kommen Fur den Arzt ergibt sich bei der Durchfuhrung dieser Impfungen ofters eine Reihe von Fragen praktischer Art die hier kurz besprochen werden sollen Nachstehend abgehandelt sind die Impfungen gegen

1 Gelbfieber
2 Cholera
3 Pest

Schutzimpfung gegen Gelbfieber

Das Gelbfieber ist eine durch Stechmucken ubertragene Viruskrankheit die in weiten Gebieten Afrikas Sud und Mittelamerikas verbreitet ist Die endemische Verbreitung ist geographisch begrenzt auf einen Tropengurtel 30—40° südl und nordl Breite (vgl Karte* S 303) das entspricht dem Lebensraum und Verbreitungsbereich der Muckenubertrager (vorwiegend Aedes aegypti) Ganz deckt sich aber die Verbreitung des Gelbfiebers und jene der Muckenubertrager nicht die Seuche kommt in den tropischen Gebieten Asiens und Australiens nicht vor obwohl dort die Voraussetzungen *einer* Verbreitung *in gleicher Weise vorhanden sind* Epidemiologisch wird unterschieden zwischen einer vorwiegend in Stadten (fruher vielfach epidemisch) auftretenden Erkrankungsform — sogenanntes klassisches *Gelbfieber (Yellow Fever)* — und einer mehr endemisch im Dschungel auftretenden Form — sogenanntes Dschungel (oder Busch)Gelbfieber Immunbiologisch besteht kein Unterschied

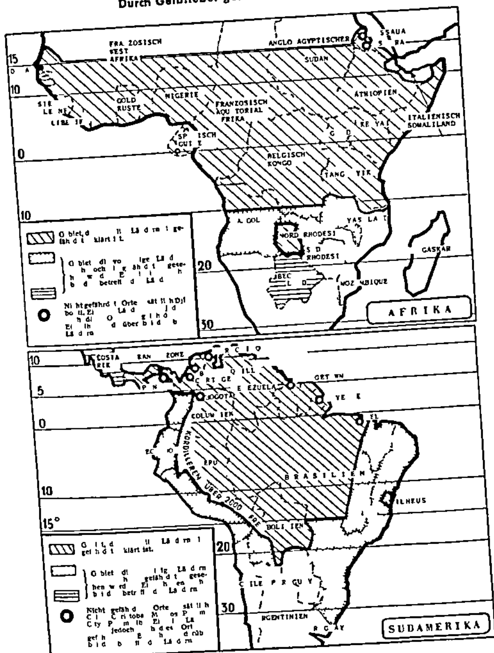
Viele Gegenden und Stadtgebiete die bis Ende des vergangenen Jahrhunderts noch stark verseucht waren sind mit der Vernichtung der Mucken und ihrer Brutplatze *gelbfieberfrei* geworden In manchen Gebieten z B Mittelamerikas wo das Gelbfieber bereits langere Zeit erloschen schien sind in den letzten Jahren wieder Erkrankungsfalle *aufgetreten Die Ausdehnung der noch gefahrdeten Zone ist durch* Ermittlungen der WHO ziemlich genau bekannt und liegt dem internationalen Abkommen uber die vorgeschriebene Schutzimpfung bei der Einreise in diese Gebiete *zu Grunde* Die Bundesrepublik ist mit Gesetz vom 21 12 1955 den Internationalen Gesundheitsvorschriften vom 25 5 1951 beigetreten Neben der Muckenbekampfung ist die Schutzimpfung als das wesentlichste Mittel der Gelbfieber Verhutung anzusehen *(Nauck)*

Die *Ansteckung* erfolgt ausschließlich durch den Stich infizierter Mucken (Aedes Arten) die *einige* Tage nach dem Saugen virushaltigen Blutes infektiös werden und es fur den Rest ihres Lebens (etwa 2 Monate) bleiben Mucken und Larven konnen mit Transportmitteln (Flugzeuge Schiffe) verschleppt werden Infektios ist der Mensch nur via Blut praktisch also nur fur — bestimmte — Stechmucken nicht uber seine Ausscheidungen und durch Kon

---

* Die Karte entstammt dem Werk *Auslandsreisen"* *Fink Verlag Stuttgart*

Durch Gelbfieber gefährdete Gebiete



takt Die infektiose Phase ist kurz im allgemeinen nur 3—5 Tage wahrend des Krankheits beginns und schon gegen Ende der Inkubation.

Uberstehen der Infektion hinterlaßt eine auf lebenslanglich geschatzte *Immunitat Im Serum sind Antikorper sehr lange Jahre und Jahrzehnte nachweisbar* Die Fest stellung der Viruzidie des Serums bei infizierten Tieren (Mauseschutzversuch) dient zur Diagnose mitigierter Falle und hat zur Aufdeckung latenter Endemiegebiete er heblich beigetragen

Durch *Zuchtung des Virus* in Mausepassagen (bei intrazerebraler Infizierung) ver liert der Erreger zunehmend an Pathogenitat (fur Affe und Mensch) Auch in Gewebs kulturen und auf der Chorioallantoismembran des bebruteten Huhnerembryos ist das Virus zuchtbar Seine Resistenz ist gering nur getrocknet und unter Vakuum laßt es sich im Kuhlschrank bei Temperaturen unter 0° (etwa —4°) konservieren

Der durch Tieradaptation herbeigefuhrte *Pathogenitatsverlust* erwies sich als de finitiv Ruckschlage dieses Virus fixe und Wiedergewinn der ursprunglichen Patho genitat sind bisher nicht beobachtet worden Damit war die Voraussetzung geschaffen Virusmaterial solcher Stamme gewonnen aus Gewebskulturen bebruteten Huhner eiern oder Mausegehirn zur aktiven Schutzimpfung als Lebend Impfstoff heran zuziehen nachdem Immunisierungsversuche mit abgetotetem Virus mißlungen waren

Im wesentlichen werden 2 Stamme verwendet

1 Stamm 17 D 1927 isoliert in Gewebskulturen apathogen geworden durch Mucken nicht mehr ubertragbar Der Impfstoff wird aus Kulturen auf Huhnerembryogewebe herge stellt Das gefriergetrocknete Virusmaterial wird in evakuierten Ampullen im Kuhlschrank aufbewahrt.

2 *Stamm Dakar vorwiegend im franzosischen Kolonialgebiet verwendet. Der Impfstoff ent* halt einen mauseadaptierten Stamm und besteht aus getrocknetem Mausehirn

In Deutschland wurde bis 1957 kein Gelbfieber Impfstoff hergestellt er kann be zogen werden vom

Wellcome Research Inst. London
Inst. f Tropische Hygiene Amsterdam
Pasteur Institut Paris
Rockefeller Institut New York

Nur international zugelassene Impfstoffe durfen verwendet werden Der Transport des Impfstoffs erfolgt in eis oder CO_2 schneegekuhlten Behaltern zweckmaßig auf dem Luftweg

Zur Vornahme der Impfung sind durch das Bundes Innenministerium z Z folgende Institute und Arzte *zugelassen*

Robert Koch Inst Berlin Fohrer Str 2
Hyg Institut Bonn, Venusberg
Dr Ludwig Bremen Hafenges Amt
Dr Kemme Bremen am Dobben 79
Dr Hildebrand Bremerhaven Hafenges Amt
Hyg Institut Dusseldorf
Hyg Institut Frankfurt
Tropen Institut Hamburg
Landesimpfanstalt Hannover Auestr 30
Bayr Impfanstalt (Prof Herrlich) Munchen
Dr Fruhwein Munchen Maximilianplatz
Dr Langen Munchen Rotdornstr 5
Hyg Institut (Prof Schafer Dr Martin) Nurnberg
Tropenmed Institut (Prof Fischer) Tubingen
Dr Mueller Tubingen

Die Impfung wird in einen internationalen Impfpaß eingetragen und erlangt Gültigkeit im Sinne der Einreisebestimmung in bedrohte Gegenden nach 10 Tagen Bei der Ausreise entfällt für Geimpfte eine sonst evtl mögliche Quarantäne Die *Gültigkeit* ist auf 6 Jahre festgelegt

Bei vorausgegangener Pockenschutzimpfung empfiehlt sich ein Abstand von 3 Wochen Soll nach der Gelbfieber Schutzimpfung noch gegen Pocken geimpft werden kann das Intervall auf 2 Wochen verkürzt werden Sind noch *weitere Impfungen* vor einer internationalen Reise vorgesehen (z B Typhus Cholera) empfiehlt sich folgendes Vorgehen

Impfplan

1 Tag 0 5 ccm Tetra Vakzine (Hoechst) gegen Typhus Paratyphus A u B und Cholera
6 Tag Gelbfieber Impfung
14 Tag 1 0 ccm Tetra Vakzine
?0 Tag Pockenschutzimpfung

Nach Auflösen des Trockeninhaltes der Ampulle (auf Verfallsdatum achten!) in 1 ccm steril phys NaCl Lösung wird der Gelbfieber Impfstoff subkutan unterhalb des Schlüsselbeins injiziert die Impfung erfolgt nur 1mal Gelöster Ampulleninhalt soll innerhalb von 30 Min (höchstens 1 Std) verwendet werden da auch in phys NaCl Lösung das Virus inaktiviert wird Die Impfung führt zu einer klinisch unterschwelligen Infektion mit vorübergehender Virämie Im Serum treten Antikörper auf die im Mauseschutzversuch nachweisbar sind

Verträglichkeit Die Impfung mit 17 D Stamm wird in der Regel gut vertragen leichtere Allgemeinreaktionen können zwischen 5 und 8 Tag auftreten (etwa 10 bis 15%) Impfenzephalitis ist selten ebenso allergische Reaktionen auf Hühnereiweiß Immerhin sollte vor der Impfung nach Allergien (bes Hühnerei) gefragt werden bei Wiederholungsimpfungen käme evtl eine desensibilisierende Vorinjektion in Betracht

Im Tierversuch vermochte die Applikation das Impf Virus noch innerhalb einer Frist von 20 Std *gegen eine letale Dosis Original Virus zu schützen*

Die Methode der *Simultan Impfung* mit Immunserum wird heutzutage nicht mehr angewendet.

Die Urteile über den Impferfolg sind übereinstimmend günstig Bei einer Impfaktion in Columbien anfangs der 40er Jahre trat unter 600 000 Geimpften nur 1 Fall gegenüber 345 Fällen unter Nichtgeimpften auf Während des letzten Krieges wurden Millionen von Impfungen vorgenommen unter den Truppen der US Armee trat kein Gelbfieberfall auf

Laboratoriumsinfektionen bei experimentellen Arbeiten früher nicht selten sind seit Einführung der Impfung nicht mehr aufgetreten

Die Impfprophylaxe stellt somit heutzutage die wirksamste Vorbeugungsmaßnahme gegen das Gelbfieber sowohl als individueller Schutz wie auch als Mittel zur Epidemieverhütung dar

Als *Gefahrengebiete* in denen die Impfung während eines Zeitraumes 10 Tage bis 6 Jahre vor der Ankunft gefordert wird gelten z B

1 in Afrika

Zone zwischen dem 15 Breitengrad Nord und dem 10 Breitengrad Süd

	Balovale Distrikt
Äthiopien	Barotse Provinz
Angola	Belgisch Kongo

Britisch Gambia
Eritrea
Franz West und Äquatorialafrika
Goldkuste
Kamerun
Kenya
Liberien
Nigerien
Nordrhodesien
Portugiesisch Guinea
Senegal
Sierra Leone
Somaliland (ital Mandat u franz Geb)
Spanisch Guinea
Sudan
Tanganyka
Togo
Uganda

Aus den genannten Gebieten gelten jedoch folgende Orte als *nicht* gefahrdet

Asmara (Eritrea)
Massaua (Eritrea)
Djibouti (franz Somaliland)

2 in Sudamerika

Zone zwischen dem 10 Breitengrad Nord und dem 20 Breitengrad Sud

Bolivien
Columbien
Ecuador
Britisch Guayana
Franz Guayana
Niederlandisch Guayana
Panama
Peru
Venezuela

Brasilien mit folgenden Gebieten

Acre
Amazonas
Ilheus
Itabuna
Matta Grosso
Para

Folgende Orte aus obigen Gebieten gelten jedoch als *nicht* gefahrdet

Barranquilla (Columbien)
Belem (Brasilien)
Bogota (Columbien)
Cartagena (Columbien)
Cayenne (Franz Guayana)
Colon (Panama)
Cristobal (Panama)
Georgetown (Brit Guayana)
Manaos (Brasilien)
Maracaibo (Venezuela)
Panama City (Panama)
Paramaribo (Surinam)

Schutzimpfung gegen Cholera

Die Cholera ist seit dem ersten Weltkrieg in Westeuropa praktisch verschwunden Die Flußtaler Indiens sind das Stammland der Cholera asiatica noch heute Von der endemischen Verbreitung in den Niederungen der großen Flußtaler nehmen von Zeit zu Zeit große Epidemien ihren Ausgang Solche epidemischen Wellen greifen dann auch oft in andere Lander uber z B Afghanistan 1938 Iran 1939 Siam 1945 China 1946 Agypten 1947 u a Die Menschenballungen anlaßlich der großen religiosen Feste und Pilgerzuge tragen erheblich zur Verbreitung der Seuche bei Im zweiten Weltkrieg kam es auf europaischen Kriegsschauplatzen nicht zu einem epidemischen Cholera ausbruch

Cholera Prophylaxe bedarf im Rahmen dieses Buches nur insoweit einer kurzen Abhandlung wie sie fur Personen vor der Ausreise in asiatische Lander in Betracht kommt Besonders *stark betroffen* sind Bengal und die benachbarten Provinzen Paki stan Burma u a O Die Wirren bei Hungersnoten leisten der Epidemie Entstehung Vorschub Wasserepidemien und Kontaktepidemien kommen vor infizierte Lebens mittel konnen trotz der nur auf einige Tage begrenzten Lebensfahigkeit der Erreger zur Verbreitung beitragen Verschleppung durch den Flugverkehr und per Schiff liegt im Bereich der Moglichkeit

In antigener Hinsicht lassen sich bei den Cholera Vibrionen 3 Haupttypen unterscheiden bei denen die Zusammensetzung der Leibessubstanz differiert. Durch autolytische Vorgange treten aus zerfallenden Vibrionen Giftstoffe aus und in Bouillonfiltrate uber Das Endotoxin ist thermostabil Daneben sollen auch besonders von hamolysierenden Stämmen rel thermolabile Exotoxine gebildet werden konnen von gereinigten Praparaten vermochten 1—2 mg beim Meerschweinchen innerhalb von 6—24 Stdn. unter dem Zeichen von Lähmungen und Atemkrämpfen den Tod herbeizufuhren Eine enterotrope Wirkung ließ sich nur bei subkutaner nicht aber oraler oder enteraler Applikation demonstrieren. Mit solchen Praparaten konnte auch ein giftneutralisierendes antitoxisches Immunserum hergestellt werden

Kaninchen reagieren auf die parenterale Applikation von Cholera Vibrionen mit einer Enteritis bei der im Darm die Erreger dann nachweisbar sind Dieser Erreger Nachweis mißlingt dagegen bei zuvor aktiv oder passiv immunisierten Tieren Auch bei Mäusen lassen sich choleraahnliche Symptome erzeugen Antibiotika (z B Terramyzin und Chloromyzetin) vermögen innerhalb eines Intervalls bis 5 Stdn. nach der Infizierung den Tod zu verhindern.

Der *Tierversuch* demonstriert eine gewisse Analogie zum Effekt der spez Immunisierungsprophylaxe und antibiotischen Fruhbehandlung Durch aktive Immunisierung laßt sich die Resistenz gegenuber Vibrionen steigern z B bei Meerschweinchen auf eine Erhohung des ID o um etwa das 14fache Im Serum so vorbehandelter Tiere sind meist neben *Agglutininen Lysine nachweisbar* die eine *Vermehrung lebender Vibrionen* verhindern aber auch ohne nachweisbare humorale Antikorper kann das Tier geschutzt sein

Im Serum eines Menschen konnen nach Überstehen einer Cholera oder nach Vorbehandlung mit abgetoteten Erregern die gleichen bakterziden Stoffe auftreten ein Maß des Immunitatsgrades stellen sie jedoch nicht dar Die *Immunitat* nach Cholera schwindet mit der Zeit wieder

Die Schutzimpfung mit abgetoteten Kulturen geht auf *Kolle* zuruck (1896) Nach diesem Verfahren werden Agarkulturen mit phys NaCl Losung abgeschwemmt und durch Erhitzung auf 53—54 fur etwa 1 Std schonend abgetotet. In Indien wird eine mit 1% Phenol (ohne Erhitzung) abgetotete Vakzine verwendet auch formol abgetotete Suspensionen sind in Gebrauch Die Stamme sollen gute antigene Wirkung zeigen bestimmte biochemische Merkmale aufweisen und fur Versuchstiere hoch virulent sein aus Epidemien frisch isolierte Kulturen sollen mit einbezogen werden Eine internationale Standardisierung auf den Gehalt an den einzelnen Typen ist vorgesehen — Die Kombination mit Typhus Vakzine hat sich bewahrt

Der Impfstoff wird auf Keimfreiheit gepruft und zur Konservierung mit 0 5% Phenol versetzt Das Praparat der Hoechster Farbwerke enthalt 5 Milliarden Keime/ccm in der sogenannten Tetravakzine betragt der Vibrionenanteil etwa 1 Mill Keime/ccm Von konzentrierteren Impfstoffen (8 Mill Keime) soll u U schon 1 Impfung genugen

Die Impfung erfolgt in der Regel 2 bis 3mal subkutan mit den *Dosen* 0 5 ccm 1 0 (und 1 0) ccm in der gleichen Weise und an der gleichen Stelle wie die Typhus Schutzimpfung die 3 Injektion wird von manchen Autoren fur entbehrlich gehalten Die Impfreaktionen sowohl lokal als allgemein sind meist wesentlich geringer als bei der Typhus Impfung vielfach werden sie subjektiv gar nicht bemerkt. Ein Formol Impfstoff evtl mit Toxoid, steht nicht zur Verfugung Oral Impfstoffe haben sich bis jetzt nicht ausreichend bewahrt, wenn auch gunstige Urteile vorliegen

Die Schutzwirkung stellt man sich so vor daß die Schutzstoffe in der Darmwand die Vermehrung und nekrotisierende Schadigung der Vibrionen verhindern. Wie weit

bei der Immunisierung auch eine anti (endo)toxische Komponente mit beteiligt ist steht noch offen

Die Schutzdauer bemißt man auf etwa 6 Monate Unmittelbar nach der Impfung kann die Serum Bakterizidie bis auf das 50fache des Normalwertes ansteigen Etwa 4—6 Tage nach der Impfung setzt der Schutz ein der Mauseschutzversuch ist inner halb bestimmter Grenzen d h soweit humorale Schutzkorper vorliegen als Nach weis geeignet

Gunstige Berichte uber *Impferfolge* aus der Vorkriegszeit stammen u a aus Japan und Rußland Im Balkankrieg wurden im griechischen Heer unter 2mal Geimpften ein Erkrankungsanfall von 0 7% und unter Ungeimpften von 9 29% festgestellt hin sichtlich Sterblichkeit standen sich gegenuber 10 2% und 27 5%

Im ersten Weltkrieg wurde das Ausbleiben großerer Choleraausbruche von der Mehr zahl der Kliniker und Hygieniker der Durchimpfung der Truppe zugeschrieben es erkrankten im deutschen Heer 3303 Soldaten im Osten eine Zahl die weit unter dem Erkrankungsbefall des weniger gut durchgeimpften osterreichischen Heeres (rund 50 000) liegt Die Letalitat der Ungeimpften (39%) war nach der österreichischen Sta tistik etwa 2½mal hoher als die der Geimpften (15%) Die Verschonung der Truppen von Choleraepidemien auf hochgradig verseuchten Kriegsschauplatzen bezeichneten *Kolle* u *Hetsch* als unbestrittene Erfolge die Impfung habe eine Feuerprobe in groß tem Stil bestanden

In Agypten lief nach Auftreten der ersten (diagnostizierten!) Falle Ende Sep tember 1947 die Impfaktion an Von den Ungeimpften starben 42 9% von den Geimpften 26 5% Mit etwa 20 000 Fallen erreichte die Morbiditat nur etwa ¼ der vorausgegangenen Epidemie des Jahres 1902

Bei Impfungen wahrend Epidemien sind vereinzelt auch besonders schwere Ver laufsformen beschrieben worden anscheinend hat es sich dabei um Inkubations Impfungen gehandelt Von vielen Autoren wird aber das Auftreten einer negativen Phase bestritten

Als Maßnahme zur Epidemieprophylaxe hat sich nach ubereinstimmendem Urteil die Massenimpfung in Verbindung mit den übrigen sanitaren Maßnahmen durchaus bewahrt eine Senkung der Morbiditat und Letalitat wird erreicht und damit tragt sie zur Milderung der Seuchengefahr bei Im Einzelfall kann keine sichere Wirkung er wartet werden Allein aber die Aussicht auf geringere Erkrankungsanfalligkeit und leichteren Erkrankungsverlauf rechtfertigt angesichts der mit so hoher Letalitat (bis 50%) belasteten Infektion die Impfprophylaxe voll und ganz auch wenn es sich nur um einen relativen Impfschutz handelt

Zur Einreise nach Indien und Pakistan ist die Schutzimpfung 6 Tage bzw wahrend eines Zeitraumes von 6 Monaten vor der Ankunft obligat Die Impfbescheinigung im internationalen Impfpaß erspart Reisenden aus Choleragebieten eine sonst u U an geordnete Isolierung die Gesundheitsbehorde des Einreiselandes begnugt sich mit Beobachtung

Schutzimpfung gegen Pest

Endemische Pestgebiete gibt es in Asien besonders in China Mongolei Mandschu rei, Indien Indonesien (besonders Java) Burma Thailand und auf der arabischen

Halbinsel. In Afrika liegen die Herde besonders in der Mitte und dem Süden des Kontinents und auf Madagaskar, aber auch Nordafrika ist nicht ganz frei von der Seuche. In Südamerika vermag die Pest sich auch in einzelnen Gegenden zu halten. Mit zunehmender Ratten- und Flohverbreitung wächst die Seuchengefahr.

Nach Überstehen der Erkrankung bleibt Immunität zurück. Tiere lassen sich durch *virulenzgeschwächte lebende Erreger* immunisieren. Mit *schonend abgetöteten Keimen* (60° erhitzt) ist gleichfalls ein Schutz zu erzielen, offenbar aber etwas geringer.

Beide Vakzine Arten werden auch zur Schutzimpfung der Menschen verwendet. Bei der US Armee wurde im letzten Krieg ein Impfstoff aus formolabgetöteten Bakterien (2 Milliarden/ccm) benutzt, von dem 2 Injektionen (0,5 und 1,0 ccm) im Abstand von 7—10 Tagen gegeben wurden. Auf Java und Madagaskar machte man im großen Umfang von der Lebendvakzine Gebrauch.

Der Impfschutz drückte sich in einem Rückgang von Morbidität und Letalität aus.

In gefährlichen Gegenden wird von den Einreisebehörden in der Regel eine Impfung bei Betreten des Landes gefordert. Die *Schutzdauer* wird amtlich für 1 Jahr anerkannt.

Impfplan für Reisen in außereuropäische Länder

Die folgende Übersicht gibt einen ungefähren Anhalt, welche Impfungen in den einzelnen Ländern in Frage kommen. Es empfiehlt sich, das Impfprogramm von Fall zu Fall je nach der Reiseroute (auf Grund der Angaben der Reisebüros, Fluggesellschaften, Konsulate) aufzustellen. Ob eine Impfung erforderlich ist, richtet sich auch nach der akuten Gefahrensituation, dem Herkunftsland, der Aufenthaltsdauer (Zwischenlandung oder länger) und anderen Bedingungen.

Impfungen für Reisen in außereuropäische Länder

(nähere Angaben im Text)
+ = obligatorisch
(+) = empfohlen

Land	Pocken	Ty Paraty	Gelbfieber	Cholera	Pest
Afrika	+	(+)	+		
Madagaskar	+	(+)	+		(+)
Nordamerika	+				
Südamerika	+	(+)	+		
Australien	+	(+)	+		
Asien	+	(+)		(+)	(+)
Indien	+	(+)		+	
Pakistan	+	(+)		+	
Thailand	+	(+)		+	

Impfungen gegen Gelbfieber und Cholera sind in den Internationalen Impfpaß (International Certificates of Vaccination) der Weltgesundheitsorganisation mit Unterschrift des Impfarztes und Siegel zu bescheinigen

Schrifttum

1 Kolle W H Hetsch & H Schloßberger Exper Bakteriologie u Infektionskrankheiten Verlag Urban u Schwarzenberg 1952
2 Nauck, E G Lehrbuch d Tropenkrankheiten Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956
3 Preventive Medicine in World War II 3 Bd Washington 1955

KOMBINIERTE SCHUTZIMPFUNG, IMPFPLAN UND HINWEISE ZUR VERHÜTUNG VON IMPFSCHÄDEN

von F Hansen und H Spiess

Grundlagen der Mehrfachschutzimpfung

Im Laufe der letzten 4 Jahrzehnte sind zahlreiche Schutzimpfungen entwickelt worden die fast stets mehrere Injektionen erfordern Wenn alle Impfstoffdosen einzeln gegeben werden mußten wurde auch der Impffreudigste zurückschrecken. Und selbst nach Einführung der kombinierten Impfstoffe kann ein vollständiges Impfprogramm nur mit einer immer noch beachtlichen Zahl zumindest lästiger Injektionen verwirklicht werden Die Suche nach hochwirksamen Impfstoffantigenen und kombinationen die mit nur wenigen Einspritzungen eine tragfähige Immunität auslösen bleibt noch eine dringliche Aufgabe

In seinen grundlegenden Untersuchungen wies *Castellani* (1) 1905—1917 die Möglichkeit nach mit einer Mischung verschiedener Salmonellen Cholera Dysenterie und anderer Impfstoffe gleichzeitig zu immunisieren (2) *Ramon* u *Zoeller* (3) schufen den Impfstofftyp der bei den heute üblichen Schutzimpfungen die größte Bedeutung hat Sie mischten Typhus und Paratyphus A und B Vakzine (TAB) mit Toxoiden und stellten eine wesentlich verstärkte Wirkung der Toxoide fest. ohne daß die Typhus agglutininbildung behindert wurde Diese Beobachtung ließ sich in der Folgezeit oft bestätigen (4)

Bei richtig gewähltem Mischungsverhältnis können Impfstoffe mit mehreren Einzel antigenen von ganz unterschiedlicher Herkunft durchaus eine normale oder gesteigerte Antikörperbildung gegen jede Komponente hervorrufen *Ramon* (5) hält wegen seiner guten Immunisierungserfolge die *Konkurrenz der Antigene* für widerlegt Immerhin gibt es einige Beobachtungen die die Möglichkeit einer gegenseitigen Hemmung von Antigenen beweisen 100 Teile Euglobulin unterdrücken die antigene Wirkung von 1 Teil Albumin vollständig dagegen kann ein großer Albuminüberschuß die antigene Wirkung einer kleinen Globulinmenge nicht behindern (6) Nach Injektion einer Mischung von Scharlachimpfstoff mit hochwertigem Di Adsorbattoxoid kommt nur eine geminderte Di Antitoxinbildung in Gang (7) Auch der Immunitätszustand des Impflings kann bedeutungsvoll sein *Barr* u *Llewellyn Jones* (8) fanden bei Di immunisierten Meerschweinchen nach Impfung mit Di Tetanustoxoid eine erheblich herabgesetzte Tetanusantitoxinbildung diese Hemmung blieb nach Impfung mit Tetanus toxoid allein aus Der Befund konnte praktische Bedeutung haben sofern er beim Menschen bestätigt wird Es wurde dann unzweckmäßig sein die Erstimmunisierung mit einem Antigen in einem gemischten Impfstoff zu beginnen wenn der Impfling schon gegen eine Komponente des Impfstoffs immunisiert ist (9) Diese mögliche Störung ist leicht zu umgehen wenn Säuglinge stets mit Diphtherie Tetanus Pertussis impfstoff (DTP) aber nicht mit Einzelantigenen immunisiert werden

Einen ausgesprochen *synergistischen Effekt* hat nach *H Schmidt* (26) die gleichzeitige Verimpfung von Pertussis und Diphtherie Vakzine

Die Verwendung kombinierter Impfstoffe erleichtert die Organisation der Schutzimpfungen sie spart Zeit und Geld und verringert die Belastigung der Impflinge Zudem kann in der Regel ein verstarkter Immunisierungseffekt erwartet werden Bei optimalem Gehalt an mineralischem Adjuvans wird die antigene Wirkung adsorbierter Toxoide nicht mehr uberzeugend gesteigert In England bevorzugt man deshalb in letzter Zeit Mehrfachimpfstoffe mit stark verringertem oder fehlendem Mineralzusatz (10 11) zumal man hofft dadurch die Provokation von Polioerkrankungen bei Geimpften abzuschwachen Fur Schutzimpfungen im 1 und 2 Trimenon scheint vorerst der allgemeine Verzicht auf Adsorbatvakzinen nicht gerechtfertigt zu sein denn der verstarkte Immunisierungseffekt ist in dieser Zeit noch nicht durch ernstere Lokal und Allgemeinreaktionen belastet

Die Verwendung von Mehrfachimpfstoffen ist nur dann sinnvoll wenn die Menge jedes Einzelantigens fur eine genugende Grundimmunisierung ausreicht Deshalb muß die Di Toxoidquote bei Impfungen von Sauglingen reichlich bemessen sein weil die oft noch vorhandenen intrauterin erworbenen Antikorper einen Teil des Impfantigens abfangen Das Volumen einer Impfstoffdosis soll 2 0 ccm nicht ubersteigen Großere Volumina verstarken die Begleitreaktionen Mischungen von mehr als 3 Antigenen sind im allgemeinen nicht in den empfohlenen kleinen Flussigkeitsmengen unterzubringen sie machen starke ortliche und allgemeine Storungen (12)

Die Wirksamkeit der kombinierten Impfstoffe uberzeugte 1931 wurde in der franzosischen Armee und Marine die Di TAB Impfung *obligatorisch* 1936 die Di Tet TAB Impfung und 1940 die Di Tet Impfung fur uber 1 Jahr alte Kinder (5) Viele *Lander ubernahmen die Methode vor allem fur die Streitkrafte*

Ausgedehnte Untersuchungen uber den Nutzen kombinierter Impfstoffe bei Sauglingen und Kleinkindern hatten sehr befriedigende Ergebnisse (13 14 15 16 17 18 19 20 21 22) Die Immunisierung gegen Tetanus gelang stets und durchaus zuverlassig die Di Antitoxinbildung war in der Regel ebenfalls voll ausreichend am wenigsten sicher und im Erfolg am schwierigsten zu beurteilen war die Keuchhustenimmunisierung deren unzweifelhafter Nutzen bei massiver intrafamiliarer Exposition sichtbar wurde

Die Zusammensetzung der DTP Impfstoffe unterscheidet sich je nach Hersteller z T betrachtlich Fast stets ist der Di Toxoidgehalt mit 12 5—25 Lf/ml mehr als doppelt so groß wie der Tetanustoxoidgehalt mit 5—10 Lf/ml Die Lf Zahlen geben keinen sicheren Aufschluß uber den Immunisierungswert der bei deutschen Impfstoffen in Schutzeinheiten (SE) angegeben wird Der Gehalt an H pertussis Keimen schwankt zwischen 15 und 30 Milliarden/ml er soll 8 SE/ml entsprechen

Bei verschiedenen Impflingen bestehen deutlich ausgepragte individuelle Unterschiede des Antikorperbildungsvermogens (22) Hohe Antikorpertiter gegen ein bestimmtes Antigen bei einem Impfling sind jedoch keine Gewahr fur eine ebenso gute Antikorperbildung gegen andere Impfstoffkomponenten (15 17) Es gibt offenbar Personen mit einer auf einzelne Antigene beschrankten Unfahigkeit der Immunisierung *Thamdrup* (23) berichtete uber einen 8jahrigen Jungen der 4mal Masern 2mal Keuchhusten und 2mal Roteln hatte und der nach Vakzination Di und Tetanusantitoxin in normaler Menge bildete Im Durchschnitt der Gruppen fielen aber doch hohe und niedrige Antikorpertiter gegen die verschiedenen Antigene zusammen (19)

Möglichkeiten der Impfstoffkombination

Zahlreiche *Impfstoffkombinationen* sind möglich, die je nach Alter, Beruf, örtlicher oder zeitlicher Bedrohung der Impflinge ausgewählt werden. Neben den Einzelimpfstoffen sind folgende Kombinationen im Handel: Die *Zweifachkombination* gegen Diphtherie und Tetanus, Diphtherie und Pertussis, Diphtherie und Scharlach, die *Dreifachkombination* gegen Diphtherie-Pertussis-Tetanus, Diphtherie-Scharlach-Pertussis, Diphtherie-Scharlach-Tetanus und die *Tetravakzine* gegen Typhus, Paratyphus A und B und Cholera.

Für die Anwendung der Mischimpfstoffe einige *Beispiele*: Im Säuglingsalter die DTP-Impfung, im Kleinkindes- und Schulalter die DT-Impfung, für Soldaten und Krankenpflegepersonal die TAB-DT-Impfung. Die Beimischung von Scharlachimpfstoff ist wenig erfolgversprechend, da es kaum gelingt, mit 2 oder 3 Impfdosen einen sicheren Schutz vor Scharlach zu vermitteln. Einzelne Impfungen, die sich im Stadium der Erprobung befinden, wie die Poliomyelitisschutzimpfung, werden vorerst aus praktischen Gründen nicht mit anderen kombiniert, desgleichen nicht Impfungen mit Lebendvakzinen.

Die Ansichten über die zweckmäßigsten und notwendigen *Zeitabstände zwischen den einzelnen Impfungen* sind in verschiedenen Ländern geteilt. Ernsthafte Schädigung der Impflinge oder wesentliche Minderung des Impfeffektes sind bei kurz aufeinanderfolgenden Gaben von verschiedenen unbelebten Vakzinen nicht zu erwarten. Dennoch empfiehlt es sich, zwischen 2 Impfungen möglichst eine Pause von 4 Wochen einzuschieben. Größere Vorsicht ist geboten, wenn Schutzimpfungen mit lebenden Erregern einer anderen Vakzination vorausgehen oder folgen. Dies gilt für die BCG- und vor allem für die Pockenschutzimpfung, die zu einer mindestens 4 Wochen nachwirkenden Allgemeinreaktion führt. Lebendvakzinen sollten nicht vor Ablauf von 4 Wochen nach einer anderen Schutzimpfung angewendet werden. Nach der Pockenschutzimpfung halten wir eine Pause von 2 Monaten für angezeigt. *Gins* (25) verlangt sogar 3 Monate.

Die Vorsicht mit Impfmaßnahmen vor und nach der Pockenschutzimpfung ist durch die gefürchtete Encephalitis post vaccinationem und dadurch bedingte Regreßansprüche der Geschädigten verständlich. Ob sie sachlich berechtigt ist, bleibe dahingestellt. Andernorts wird großzügiger verfahren. *Peterson* u. *Christie* (15) kombinieren die 1. Dosis DTP-Impfstoff, *Vahlquist* und Mitarb. (16) die 2. DTP-Dosis mit der Pockenimpfung. In Italien (2) werden aus organisatorischen Gründen die Di- und die Pockenschutzimpfung bei den Zweijährigen gleichzeitig vorgenommen. Über unerwünschte Folgen dieser Mehrfachimpfung ist nichts berichtet worden.

Wir teilen jedoch den vorsichtigeren Standpunkt, daß die Pockenschutzimpfung — wie oben ausgeführt — zeitlich genügend lange (vorher 4, danach 6 Wochen) von anderen Schutzimpfungen getrennt werden sollte.

Die *Kontraindikationen* für die Anwendung kombinierter Impfstoffe decken sich mit denen, die in den vorhergehenden Kapiteln für die Einzelimpfungen besprochen wurden. DTP-Impfstoffe werden im allgemeinen recht gut vertragen. Stärkere Reaktionen sind meist durch die Pertussiskomponente bedingt, die deshalb bei weiteren Impfstoffgaben gegebenenfalls fortgelassen werden kann. Nichtadsorbierte Vakzinen kleine

Volumina und Impfung im 1 Halbjahr mindern die Begleitreaktionen diese entsprechen denen nach Keuchhustenschutzimpfung

Das fur unser Land z Z am besten geeignete Impfprogramm laßt sich nur dann sinnvoll durchfuhren wenn zeitweilig Nichtimpffahige bald nach Ablauf der Rekonvaleszenz immunisiert werden konnen Hierzu ist außer der Mithilfe der in der Praxis tatigen Arzte die Einrichtung von Dauerimpfstellen erforderlich Bei nur 2 offentlichen Impfterminen pro Jahr ist der Zeitverlust durch eine Ruckstellung zu groß Zu den organisatorischen Maßnahmen gehort auch die Einfuhrung eines mehrsprachigen international gultigen Impfpasses und die Aufklarung der Bevolkerung uber Art und Zweck der Schutzimpfungen

Impfplan fur Kinder

Neugeborene	BCG Impfung
3 Monat	1 Dosis Di Tet Pert Mehrfachimpfstoff
4 Monat	2 Dosis Di Tet Pert Mehrfachimpfstoff
5 Monat	3 Dosis Di Tet Pert Mehrfachimpfstoff
7 Monat	Poliomyelitisschutzimpfung 1 Dosis
8 Monat	Poliomyelitisschutzimpfung 2 Dosis
9 Monat (im 2 oder 3 Halbj nicht nach dem 3 Lebensjahr!)	Pockenschutzimpfung
15 Monat	Poliomyelitisschutzimpfung 3 Dosis
18 Monat	Di Tet Pert Auffrischung
Bei Schuleintritt	Di Tet Auffrischimpfung (Bei Tuberkulin negativen Wiederholung der BCG Impfung)
12 Jahr	Pockenschutzimpfung (Wiederholung)
Vor Schulentlassung	BCG Impfung bei Tuberkulinnegativen Di Tet Auffrischimpfung

Uber das Impfprogramm fur Reisende in außereuropaische Lander s S 305 309

Hinweise zur Verhutung von Impfschaden

Fur die Impfung gilt wie fur jede arztliche Maßnahme das primum nil nocere Jede Impfung ist als arztlicher Eingriff anzusehen und bedarf bis auf die durch das Reichsimpfgesetz obligatorisch durchzufuhrende Pockenschutzimpfung des Einverstandnisses des zu Impfenden bei Minderjahrigen der Eltern oder deren verantwortlichen Stellvertreter (s Kapitel Staat und Impfung) Denn jede Impfung birgt ein Risiko das — obwohl gering — doch zur Aufklarung verpflichtet

Infektion durch Injektion

Der *Verhutung von Infektionen durch die Impfung* wird seit einigen Jahren vermehrte Aufmerksamkeit gewidmet Wir meinen hier nicht die immer erstrebte Verhutung von fliegenden oder Schmierinfektionen wahrend der Impfprozedur sondern die Ubertragung von Krankheitserregern durch verseuchte Spritzen und Kanulen bei der Injektionsimpfung Uber die Handedesinfektion des Impfarztes und die Sauberung der Impfstelle s in Richtlinien fur Injektionsimpfungen Seite 315 344

Wahrend auf das Verhuten der Ubertragung bakterieller Infektionen und Krankheiten wie Lues Tuberkulose Malaria u a immer geachtet wurde ist die Haufung der

Serumhepatitis seit dem letzten Weltkrieg auffällig und Gegenstand vielfältiger Untersuchungen und Diskussionen geworden.

Die *Inokulationshepatitis* ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt und nach Pockenvakzination, Reihenimpfungen und Injektionen beobachtet worden. Daß die Übertragung aber nicht nur durch virushaltiges Injektionsgut (s. Inokulationshepatitis durch Humanserum S. 293) oder den kontaminierten Impfstoff, sondern auch durch Sterilisations- und technische Fehler verursacht werden kann, wurde erst neuerdings berücksichtigt.

Bigger (27) zeigte 1943, daß die üblichen Methoden der *Sterilisation* von Nadeln und Spritzen unzulänglich sind. Das Hepatitisvirus bleibt bekanntlich auch nach mehrstündigem Erhitzen bis 60° aktiv.

Die bedeutendste Gefahr der Spritzenverunreinigung entsteht beim Abnehmen der Kanüle und durch den dabei auftretenden Sog von der Kanülenspitze zum Kanülenansatz hin (28, 29). Bei Kontamination der Kanülenspitze muß deshalb mit der Verunreinigung des Spritzeninhaltes gerechnet werden. Bei Verwendung derselben Spritze für weitere Injektionen kann es also trotz Auswechselns der Kanülen zur Infektion durch Injektionen kommen. Eine Verunreinigung des Spritzeninhalts fanden wir beim Weglegen der Spritze (mit aufsitzender kontaminierter Kanüle) durch den bei der Abkühlung eintretenden Sog zum Spritzeninnenraum.

Sterilisation des Impfbestecks

Mit Rundschreiben vom Bundesministerium des Innern (G. M. Bl. 1956, S. 289) sind neue *Richtlinien zur Ausführung von Injektionsimpfungen* sowie zur Sterilisation von Spritzen, Hohlnadeln usw. gegeben worden, die im Anhang (S. 344) abgedruckt sind. Danach sollen Spritzen nur noch für *eine* Injektion verwendet werden, wenn nicht eine Spezialspritze zur Verfügung steht, die den *Hughs*chen Absatzfehler ausschließt[1]. Die *Kanülenlänge* soll mindestens 3,2 cm betragen. Die Sterilisation des vorher gereinigten Impfbestecks sollte mit Heißluft von 180° C mindestens 30 Min., für die *Dampfsterilisation* mit 1 atü Druck bei 120° C 20 Min., bei 2 atü Druck und 134° C 10 Min. betragen. Nur als Notmaßnahme kann nach sorgfältiger mechanischer Reinigung des Spritzenbestecks eine Sterilisation durch 30 Min. dauerndes Auskochen in einer wäßrigen 0,5—1 % Formalin und 0,5 % Natriumnitrit enthaltenden Lösung gelten. Gegen das Ausglühen sauberer *Impflanzetten* zwischen den Impfungen bestehen keine Einwände. Das Ausglühen von Injektionsnadeln (Platin) ist mit Recht nicht mehr zulässig.

Mit der sicheren Sterilisation des Impfbestecks ist es allein jedoch nicht getan. Spritzen und Nadeln müssen nach der Entkeimung in einem sterilisierbaren Behälter bis zur baldigen Verwendung sauber und *trocken* aufbewahrt werden. Die Wirkung von Alkohol, in dem sowohl Sporen wie Viren konserviert werden können, ist illusorisch.

Schäden durch den Impfstoff

Auf Nebenwirkungen und Komplikationen und deren Verhütung wird in den einzelnen Impfkapiteln hingewiesen. Hier geben wir daher nur zusammenfassend einige Hinweise, deren Beachtung es gestattet, die niemals vollkommen vermeidbaren Impf-

[1] *O. Gross* (Zbl. Bakt. 161, 532, 1954) hat eine solche Spritze angegeben, mit der man jedoch nicht aspirieren kann, wodurch die Gefahr einer i. v. Injektion von Vakzine besteht.

schaden auf ein Minimum zu reduzieren Man bedenke daß mit der Vakzination Krankheiten verhutet oder zumindest abgeschwacht werden sollen und konnen die ohne den Impfschutz großere Opfer fordern wurden Da aber der Korper mit der aktiven Schutzimpfung zwecks Bildung des erstrebten Schutzes zur Auseinander setzung mit dem Impfantigen gezwungen wird muß man in seltenen Fallen mit Impfschaden rechnen Dieses Risiko so gering wie moglich zu halten ist die Aufgabe des wissenschaftlich und praktisch tatigen Arztes

Impffahigkeit

Man beachte daß mit Ausnahme weniger Patienten (z B kompensierte chronische *Cardiopathie und stabilisierter Diabetes mellitus) nur gesunde Menschen mit Lebend vakzinen geimpft werden!* Dasselbe gilt fur alle anderen aktiven Schutzimpfungen falls nicht die Aufnahme in eine großere Gemeinschaft (Heilstatte Heim Schule) die Impfung mit geringem Risiko fur die bestehende Erkrankung wunschenswert erschei nen laßt Die Entscheidung daruber muß aber dem behandelnden Arzt vorbehalten bleiben und darf nicht von einer Institution oder Behorde vorgeschrieben werden falls nicht besondere Maßnahmen zur Seuchenbekampfung erforderlich sind

Im *Schulseuchenerlaß* vom 30 4 1942 und den Erlassen zur *Verhutung der Einschleppung ubertragbarer Krankheiten in Kinderheime* vom 30 4 und 29 12 1939 werden Impfmaß nahmen nicht gefordert

Die gefurchtetste Komplikation der Pockenschutzimpfung ist die Encephalomyelitis postvaccinalis Zu ihrer Beschrankung gibt *Kleinschmidt* (30) folgende Regeln

1 Die Pockenimpfung ist bei Kindern die selbst oder deren Geschwister an Krankheiten des Zentralnervensystems gelitten haben oder leiden abzulehnen oder wenigstens nur nach genauer Prufung vorzunehmen
2 Die Pockenimpfung ist moglichst im 2 oder 3 Lebenshalbjahr vorzunehmen Langer dauernde Zuruckstellungen wegen banaler Erkrankungen sind zu vermeiden damit keine Überalterung der Impflinge eintritt Dauerzuruckstellung kommt nur nach dem 3 Lebensjahr auf Grund individueller Beurteilung in Betracht (s S 194)
3 Die Pockenimpfung sollte in Zeiten saisonbedingter Anfalligkeit des Zentralnerven systems d h in den Monaten Marz und April nicht vorgenommen werden
4 Die Pockenimpfung muß verschoben werden wenn im Impfbezirk entzundliche Erkran kungen des ZNS oder sonstige ubertragbare Krankheiten gehauft beobachtet werden

Wir mochten hinzufugen daß Ekzempatienten und Hautkranke fur die Dauer der Krankheit nicht geimpft werden sollen (s Richtlinien S 194) Ferner hat sich der Impf arzt *vor* der *Zweitimpfung* unbedingt davon zu uberzeugen daß die Erstimpfung in den ersten Lebensjahren erfolgreich durchgefuhrt wurde Hat eine Erstimpfung *nicht stattgefunden* oder ist sie ohne Erfolg gewesen *so sollte* die Zweitimpfung zum gesetzlich vorgeschriebenen Zeitpunkt im 12 Jahr unterbleiben Sie kann zu einem spateren Termin nachgeholt werden (S 192) Ausnahmen vom Impfgesetz S 326

Bezuglich der ubrigen Schutzimpfungen beachte man die in den betreffenden Ka piteln vermerkten Gegenindikationen Allgemein gilt auch hier wenn nicht zwingende Grunde vorliegen wie z B fur die indizierte Impfung gegen Tollwut daß nur gesunde Menschen geimpft werden sollten Von der aktiven Schutzimpfung auszuschließen sind Hautkranke fur die Dauer des Hautleidens fur die BCG Impfung bildet das Ekzem bei Kindern keine Gegenindikation nach *Joppich* auch nicht fur die Diphtherieimp fung Die Tetanusschutzimpfung wird fur Allergiker sogar empfohlen um ihnen das viel großere Risiko der Überempfindlichkeitsreaktion bei Serumgabe zu ersparen Durchgemachte Krankheiten des Nervensystems und das Vorliegen einer Allergie

mahnen zur Vorsicht Bei bestehender oder ausheilender akuter oder chronischer Infektion sowie nach Heilung oder vorangegangener Impfung empfiehlt es sich bis zur durchzufuhrenden Impfung ein Intervall von mindestens 4 Wochen einzuhalten (s Ausnahmen von Pockenimpfpflicht S 326)

Schließlich gilt die unter Punkt 4 der fur die Pockenschutzimpfung gegebenen Empfehlung daß Impfungen nicht durchgefuhrt werden sollten wenn im Impfbezirk (oder Schule) entzundliche Erkrankungen des Zentralnervensystems oder sonstige ubertragbare Krankheiten gehauft vorkommen (s Poliomyelitisprovokation S 31) Auch bei Vorliegen von Infektionskrankheiten im hauslichen Milieu ist fur die Dauer der Infektionsgefahr von einer aktiven Schutzimpfung abzusehen falls es sich nicht um eine Auffrischimpfung handelt

Verhüten der Serumuberempfindlichkeitsreaktion

Vor der prophylaktischen *passiven Immunisierung mit Serum* ist die Gefahr einer primaren oder sekundaren Serumreaktion auszuschließen Das geschieht am sichersten durch den regelmaßig vorher durchgefuhrten intrakutanen Serumtest mit 0 1 ccm der Serumverdunnung 1 10 des im Handel zu erhaltenden Pferde- Hammel bzw Rinderserums Wiederholungsinjektionen desselben Serums durfen bis zum 6 Tage nach der Erstinjektion erfolgen spater ist durch infolge der Erstinjektion gebildete Antikorper mit einer anaphylaktischen Reaktion zu rechnen (*Kleinschmidt*) Ist bereits fruher Serum verabfolgt worden so darf uber Jahre Serum derselben Tierart nicht wieder verwendet werden!

Nach Injektion gereinigten Serums ist die Gefahr einer Überempfindlichkeitsreaktion zwar geringer aber nicht vollig ausgeschlossen denn auch in den gereinigten Sera ist noch Tierserumeiweiß enthalten (Fermoserum Anaphylaktoserum)

Gereinigt" ist ein Serum wenn die Albumine moglichst entfernt wurden Die voll antigenen Globuline sind sogar konzentriert und unverandert dann enthalten

Nur bei *fermentativ* veranderten Seren ist das Globulinmolekul zerschlagen dadurch sinkt die Gefahr anaphylaktischer Reaktionen.

Ist es unklar ob bereits fruher einmal eine Seruminjektion erfolgte so kann nach negativem Intrakutantest (1 10) die desensibilisierende fraktionierte intramuskulare oder besser subkutane Serumgabe erfolgen Zunachst 1 ccm nach 2 Stunden 1 ccm nach weiteren 2 Stunden der Rest der Serummenge (*Kleinschmidt*) Liegt eine Serumgabe langer als 4 Jahre zuruck und steht kein anderes Tierserum zur Verfugung so kann nach dem von *Stolte* angegebenen Schema verfahren werden (s S 35)

Tritt nach intrakutaner Serumvorprobe eine Quaddelreaktion auf so laßt sich bei primarer Serumuberempfindlichkeit eine Desensibilisierung nicht erzielen (30) wohl aber bei Sensibilisierten Bei primarer Überempfindlichkeit ist es erforderlich Serum anderer Tierart zu testen

Nach jeder Seruminjektion sollte der Impfling mindestens 20 Min unter arztlicher Kontrolle bleiben Tritt ein Serumschock durch primare Idiosynkrasie oder Anaphylaxie (Wiederholungsinjektion) ein so sind sofortige Adrenalin ACTH oder Nebennierenrindenhormoninjektionen indiziert (S 35)

Fragen und Untersuchung vor Vakzine oder Seruminjektion

Zur Verhutung von Impfschaden ist es nach dem Gesagten erforderlich vor der Injektion eine *Anamnese* aufzunehmen sowie eine *orientierende Untersuchung* des

Impflings durchzuführen. *Die Anamnese vor der aktiven Schutzimpfung muß* zwecks Verhütung von Komplikationen folgende Fragen enthalten:

1. *Bisherige Krankheiten des Impflings,* insbesondere des Nervensystems?
2. Krankheiten in den letzten 6 Wochen?
3. Augenblicklicher Gesundheitszustand?
4. Überempfindlichkeitsreaktionen des Impflings oder in der Familie?
5. Infektionen im Milieu?
6. Impfungen in letzter Zeit?

Bei passiver Immunisierung mit Serum:

1. Frühere Seruminjektion, welches Serum?
2. Allergien des zu Schützenden oder in dessen Familie (Asthma, Ekzem, Heufieber)?

Vor jeder Impfung orientiere man sich über die Aufbewahrung (Kühlschrank), Art und Verwendbarkeit des Impfstoffs oder Serums. Nach erfolgter Injektion sind Impfungen wie Serumgaben durch einen *Ausweis* am besten in einem Gesundheits- oder Impfpaß zu bescheinigen.

Schrifttum

1. Castellani, A., & R. W. Mendelson: Brit. Med. J. 2, 711 (1915).
2. Mazzetti, G., et al.: Ann. Sanita Pubbl. 16, 107 (1953). Lit.!
3. Ramon, G., & Ch. Zoeller: Compt. rend. Soc. Biol. 94, 106 (1926).
4. Maclean, I. H., & L. B. Holt: Lancet 2, 581 (1940).
5. Ramon, G.: Rev. Immunol. 17, 295 (1953). Lit.!
6. Doerr, R.: Handb. der normalen und patholog. Physiol. 13, 650 (1929).
7. Günther, O.: Dtsch. med. Wschr. 1956, 1027 und 1056.
8. Barr, M., & Llewellyn Jones, M.: Brit. J. Exper. Path. 34, 233 (1953).
9. Cockburn, W. C.: Bull. World Health Organizat. 13, 409 (1955). Lit.!
10. Ungar, J.: Proc. roy. soc. Med. 45, 674 (1952).
11. — Brit. med. J. 1, 841 (1956).
12. *Stern, P.: Ärztl. Wschr. 8, 1033 (1953).*
13. Di Sant' Agnese, P. A.: Pediatrics 3, 20, 181, 333 (1949).
14. Sauer, L. W., & W. H. Tucker: Amer. J. Publ. Health 40, 681 (1950).
15. Peterson, J. C., & A. Christie: Amer. J. Dis. Childr. 81, 483 (1951).
16. Ericsson, H., Hesselvik, L., & B. Vahlquist: Acta paediat. 42, 540 u. 542 (1953); 43, 15 u. 22 (1954).
17. Feldman, G. V.: Arch. Dis. Childr. 29, 175 (1954).
18. Bousfield, G., & L. B. Holt: Med. Officer 92, 289 (1954).
19. Barr, M., Glenny, A. T., & N. R. Butler: Brit. Med. J. 2, 635 (1955).
20. Parish, A. J.: Brit. Med. J. 2, 631 (1955).
21. Chevé, J., & J. Zourbas: Atti del 2° Convegno Internat. di Standardizzazione Immunomicrobiol. Roma 1956.
22. Prigge, R.: *Arzneimittel-Forsch. 6, 1 (1956).*
23. Thamdrup, E.: Acta paediat. 41, 276 (1952).
24. Institut Pasteur: Serums et Vaccins. Paris 1954.
25. Gins, H. A.: Öff. Gesundh.dienst *1953, 267.*
26. Schmidt, H.: Behringwerkmitteilg. Nr. 23 (1950).
27. Bigger, zit. nach E. R. Cullinan: Dtsch. med. Wschr. 1957, 237.
28. Hughes, R. R.: Brit. Med. J. 1946, 685.
29. Hughes, R. R., Evans, R. J., & E. T. C. Spooner: Brit. Med. J. 1950, 185.
30. Kleinschmidt, H.: Regensburger Jahrb. ärztl. Fortbildg. 5, 1, 1956.

STAAT UND IMPFUNG

K. Petzelt[1]

A. IMPFUNG UND VERFASSUNG

I. Schutzimpfung als Staatsaufgabe – Die Gesetzgebungskompetenz

Der Staat soll seine Bürger schützen und des Landes wie des einzelnen Wohlfahrt fördern. Dieser Aufgabe dienen unter anderem die Landesverteidigung, der Verfassungsschutz, die Bewahrung der Rechtsordnung, die Abwehr von Gefahren, die Erziehung der Jugend, die Sorge für Alte und Kranke und nicht zuletzt die Für- und Vorsorge des Staates für die Erhaltung und Förderung der Gesundheit des ganzen Volkes. Die Verantwortung für die eigene Gesundheit ist in erster Linie Sache des einzelnen. Der Staat hat nur die Aufgabe, die erforderlichen Voraussetzungen dafür zu schaffen und dafür zu sorgen, daß auch der Arme die nötige Heilfürsorge erhält. Die staatliche Wohlfahrtspflege wird aber niemandem aufgezwungen.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn der einzelne durch Vernachlässigung der Sorge für seine Gesundheit die Allgemeinheit gefährden würde. Hier kann und muß der Staat eingreifen, nicht um des einzelnen willen, sondern um die der Allgemeinheit drohende Gefahr abzuwehren. Aus der Aufgabe der Gefahrenabwehr folgen das Recht und die Pflicht des Staates, zum Schutz gegen übertragbare Krankheiten Pflichtimpfungen anzuordnen.

Spanien machte als erstes Land die Pockenschutzimpfung zur gesetzlichen Pflicht durch Verordnung des Königs Carlos IV. v. 1. 4. 1805. Im gleichen Jahr ordnete Napoleon die Pflichtimpfung an für alle Soldaten ohne Pockennarben. Im preußischen Heer wurde gegen Pocken seit 1834 geimpft, im österreichischen seit 1866 (1).

Im Deutschen Reich ist die Pflichtimpfung gegen Pocken mit dem Impfgesetz vom 8. 4. 1874 eingeführt worden, nachdem bereits 1835 in Preußen das Regulativ mit der Zwangsimpfung für Epidemiezeiten erlassen war. In Württemberg und Rheinland-Pfalz bestehen ferner Landesgesetze über Diphtherie-Schutzimpfungen, aber ohne allgemeinen Impfzwang.

Das Recht zur Gesetzgebung über Maßnahmen gegen gemeingefährliche und übertragbare Krankheiten steht in erster Linie dem Bund zu, soweit ein Bedürfnis nach bundesgesetzlicher Regelung besteht, weil eine Angelegenheit durch die Gesetzgebung einzelner Länder nicht wirksam geregelt werden kann oder die Regelung einer Angelegenheit durch ein Landesgesetz die Interessen anderer Länder oder der Gesamtheit beeinträchtigen könnte oder die Wahrung der Rechts- oder Wirtschaftseinheit, insbesondere der Einheitlichkeit der Lebensverhältnisse über das Gebiet eines Landes hinaus, sie erfordert. Soweit der Bund von seinem Gesetzgebungsrecht nicht Gebrauch macht, steht dasselbe den Ländern zu (Art. 72, 74 Ziff. 19 GG). Man nennt diese Verteilung der Gesetzgebungszuständigkeit konkurrierende Gesetzgebung, wobei entsprechend der föderativen Tendenz des Grundgesetzes Bund und Länder als Konkurrenten um das Gesetzgebungsrecht zu betrachten sind.

---

[1] Unter Mitarbeit von H. Hohberg, Verwaltungsgerichtsrat beim Landesverwaltungsgericht Hannover.

[2] verwendet Abkürzungen s. S. 342

II Die Pflichtimpfung und das Grundrecht auf korperliche Unversehrtheit

Die Frage liegt nahe warum Bund und Lander von ihrem Gesetzgebungsrecht nicht in weiterem Umfange durch die Einfuhrung von Pflichtimpfungen gegen andere ubertragbare Krankheiten Gebrauch machen z B gegen Diphtherie Scharlach Keuchhusten oder gegen die Volksseuche Tuberkulose Jede dieser Krankheiten fordert viel mehr Opfer als die zur Zeit in Deutschland so gut wie ausgerotteten Pocken Die Antwort ergibt sich aus dem Grundgesetz und den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft

Art 2 Abs 2 GG garantiert jedem Menschen in der Bundesrepublik das Grundrecht auf korperliche Unversehrtheit als ein schon dem Verfassungsgesetzgeber vorgegebenes naturliches Recht. In dieses Recht darf nur auf Grund eines Gesetzes eingegriffen werden Der Eingriff darf dieses Grundrecht nicht in seinem Wesensgehalt antasten (Art 19 GG) Das ware der Fall wenn durch einen Eingriff die wesensgemaße *Geltung und Entfaltung des Grundrechts* starker eingeschrankt wurde als dies der sachliche Grund des Eingriffs zwingend gebietet (Gutachten des Bundesverfassungsgerichts uber die Verfassungsmaßigkeit der Pockenschutzimpfung vom 21 1 1953 DVBL S 370)

1 Die Pockenschutzimpfung

Die Pockenschutzimpfung stellt keinen verbotenen Eingriff dar weil sie zum Schutz der Allgemeinheit und des einzelnen vor den Pocken notwendig ist und ihre Gefahr in keinem Verhaltnis zu der steht die bei Aufgabe der Pockenschutzimpfung uns alle bedrohen wurde Die Pocken sind eine gefahrliche Krankheit die im Laufe der Jahrhunderte Millionen Opfer forderte Wahrend der letzten großen Pockenepidemie in Deutschland in den Jahren 1870 bis 1872 starben uber 175000 Menschen (die deutschen Verluste im Kriege 1870/1871 betrugen vergleichsweise etwa 130000 Mann) Noch viel mehr Menschen wurden zeitlebens durch Pockennarben entstellt oder gar durch die Pocken blind oder taub Nur infolge der allgemeinen Schutzimpfung sind die Pocken in Deutschland zur Zeit erloschen Daß die Gefahr aber fortbesteht und bei Nachlassen des Impfschutzes auch in Deutschland mit dem Wiederaufleben der Pocken gerechnet werden muß beweist ihr kurzlicher Ausbruch in Frankreich Demgegenuber sind die Gefahren der Impfung gering Von 1946 bis 1951 wurden 187 Erkrankungen an Encephalitis p v bei Erstimpflingen und 7 bei Wiederimpflingen mit zusammen 80 Todesfallen gemeldet demnach ereignete sich im Laufe von 6 Jahren bei 38694 Erstimpfungen und 3838324 Wiederimpfungen je ein Todesfall ([3] S 12) Demgegenuber wurden in der Bundesrepublik bei einer Einwohnerzahl von 50 Millionen allein im Jahre 1956 etwa 12000 Todesopfer im Straßenverkehr gezahlt d h von etwa 4100 Verkehrsteilnehmern wurde innerhalb eines Jahres einer getotet Dieser Vergleich zeigt die geringe Komplikationsgefahr der Pockenschutzimpfung im Verhaltnis zu anderen Erscheinungen unseres Lebens

deren Gefahren wir als selbstverstandlich hinnehmen Die Zumutung des geringen Risikos fur den einzelnen Impfling rechtfertigt sich durch den ihm selbst zugute kommenden Schutz vor der Pockeninfektion der ohne grundliche Durchimpfung keineswegs selbstverstandlich ware Das Risiko an den Pocken zu sterben war in der letzten großen Pockenepidemie tausendfach großer als das Risiko heute an Encephalitis p v zu sterben Gewiß ist die Gefahr einer Pockeninfektion fur den einzelnen der sich der Impfung entzieht heute gering aber doch nur weil sich die anderen impfen lassen Man kann aber anstandigerweise nicht anderen das Risiko einer Maßnahme allein uberlassen deren Vorteile man ebenso wie sie genießt Handelten alle so oder auch nur eine großere Zahl so waren wir insgesamt bald wieder von den Pocken bedroht

Demgemaß hat das Bundesverfassungsgericht in dem angefuhrten Gutachten die *Verfassungsmaßigkeit des Impfzwanges bejaht* Ihm folgt die einhellige Meinung in Schrifttum und Rechtssprechung (z B Kern in [6] S 62 [5] Art 2 Bem V 3 S 187 [4] Art 2 Bem 11 BGH in DVBl 1953 S 370f OVG Luneburg in DVBl 1955 S 539)

2 Andere Schutzimpfungen

Die verfassungsmaßige Zulassigkeit anderer Pflichtimpfungen ist dagegen zweifel haft weil nirgends deren Notwendigkeit so evident und die Sicherheit des Erfolges so groß ist wie bei der Pockenschutzimpfung

a) Die *Diphtherieschutzimpfung* hat sich ohne Zweifel bei der Bekampfung der Diphtherie bewahrt Die Morbiditat ist bei Ungeimpften 5—10mal die Letali tat 2—10mal großer als bei Geimpften Ungunstigstenfalls kommt bei Erkran kung auf 5 Ungeimpfte und im Todesfalle auf 2 Ungeimpfte 1 Geimpfter Immerhin ist zu berucksichtigen daß die Diphtherieerkrankungen von 1946 bis 1952 ohne systematische Schutzimpfung in der Bundesrepublik um 86% zu ruckgingen ([3] S 13ff)

Legt man an diese Feststellungen den Maßstab des Bundesverfassungs gerichts so wird man — anders als bei der Pockenschutzimpfung — zweifeln mussen ob nicht eine Pflichtimpfung gegen Diphtherie das Grundrecht der kor perlichen Unversehrtheit starker einschranken wurde als der sachliche Grund des Eingriffs zwingend gebietet Das besonders gunstige Wirksamkeitsverhaltnis dessentwegen man die Verfassungsmaßigkeit der Pockenschutzimpfung bejaht liegt hier nicht vor Auch scheint die Notwendigkeit einer Pflichtimpfung nicht gegeben wenn die Diphtherie ohne obligatorische Schutzimpfung entscheidend zuruckgegangen ist Geht aber die Pflichtimpfung uber das zur Bekampfung der Seuche zwingend Gebotene hinaus dann tastet sie das Grundrecht der korperlichen Unversehrtheit in seinem Wesensgehalt an ist also mit dem Grund gesetz nicht vereinbar mag sie auch medizinisch noch so nutzlich und wun schenswert erscheinen Entgegen dem Grundrecht der korperlichen Unversehrt heit kann nur das zum Schutz der Allgemeinheit unbedingt Notwendige verlangt werden

Es ist sehr wohl denkbar daß eine Änderung der epidemiologischen Situation in kurzer Zeit eine andere Beurteilung ergeben kann Einstweilen hat jedenfalls Württemberg die 1946 eingeführte obligatorische Schutzimpfung gegen Scharlach und Diphtherie aufgehoben (Ges über die Impfung gegen Diphtherie vom 25 1 1954 GVBl S 5)

b) Im Verhältnis zur Diphtherieschutzimpfung ist die Wirksamkeit von *Scharlachschutzimpfungen* zweifelhaft bei nicht ganz auszuschließender Gefährlichkeit Da der Scharlach zur Zeit vorwiegend leicht auftritt und mit Penicillin wirksam bekämpft werden kann sind Massenschutzimpfungen gegenwärtig nicht angezeigt

c) Bei der weiten Verbreitung und der Gefährlichkeit des *Keuchhustens* im Kleinkindalter ist der Wert einer spezifischen Schutzimpfung unstreitig Impfschäden sind gering sie verlaufen im allgemeinen gutartig Nur anfangs sind gelegentlich Enzephalitiden bekannt geworden Schutzeffekt und Wirkungsdauer der Keuchhustenschutzimpfung befriedigen zur Zeit jedoch noch zu wenig als daß sie einen Eingriff in ein Grundrecht rechtfertigen könnten Man wird deshalb eine Impfpflicht gegen Keuchhusten zur Zeit nicht als unerläßlich bezeichnen können

d) Die *Tetanus Schutzimpfung* bedeutet einen Individualschutz der jedem selbst überlassen bleiben muß Tetanus ist von Mensch zu Mensch nicht übertragbar die Erkrankung begründet keine Gefahr für die Allgemeinheit Die Einführung einer gesetzlichen Tetanus Schutzimpfung muß daher außer Betracht bleiben Dem Staat steht nicht das Recht zu den einzelnen über das zum Schutz der Allgemeinheit notwendige Maß hinaus zum Schutze seiner eigenen Gesundheit zu zwingen

e) Eine allgemeine Schutzimpfung gegen *Typhus* und *Paratyphus* ist bei der gegenwärtigen Seuchenlage in der Bundesrepublik — 1 14 Erkrankungen auf je 10 000 Einwohner — nicht erforderlich Zudem muß insbesondere nach den Erfahrungen bei den Schutzimpfungen nach dem 2 Weltkrieg mit Impfschäden gerechnet werden Die Einführung einer Impfpflicht gegen Typhus und Paratyphus würde danach das Grundrecht der körperlichen Unversehrtheit weiter einschränken als zur Seuchenbekämpfung geboten ist wäre also verfassungswidrig

f) Die *Tollwutimpfung* ist keine Schutzimpfung im üblichen Sinne sondern gilt als eine Frühbehandlung der Tollwut Sie erfolgt erst nach dem Biß oder der Berührung mit dem Speichel eines tollwutverdächtigen Tieres Eine allgemeine Impfpflicht gegen Tollwut entfällt daher

g) Die *Schutzimpfung gegen Kinderlähmung* läuft in Deutschland erst an Die bisherigen Erfahrungen über Wirksamkeit und Gefahren erlauben noch kein abschließendes Urteil darüber ob eine Impfpflicht gegen Kinderlähmung zweckmäßig und wenn ja auch verfassungsmäßig zulässig ist

h) Die Bekämpfung der Tuberkulose mit der *BCG-Schutzimpfung* weist unbestreitbare Erfolge auf Der erzielbare begrenzte Schutz und die Fortschritte in der Behandlung der Tuberkulose rechtfertigen u E nicht die obligatorische Einführung der Tuberkuloseschutzimpfung

Hiernach ist zusammenfassend festzustellen daß die Impfung einen Eingriff in das verfassungsmäßig garantierte Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit darstellt der nur auf Grund eines Gesetzes verlangt werden kann das aber das Wesen

dieses Grundrechts nicht antasten darf Diese Bedingung ist nur erfüllt wo Seuchengefahr große Wirksamkeit und verhältnismäßig kleines Risiko die Impfung zwingend geboten erscheinen lassen Diese Voraussetzungen sind nach den bisherigen medizinischen Erkenntnissen bei der Pockenschutzimpfung gegeben bei den anderen Schutzimpfungen nicht deren obligatorische Einführung wäre daher zur Zeit nicht mit dem Grundgesetz vereinbar Lediglich für Pflegepersonen sowie für die mit der Leichenbesorgung beschäftigten Personen können nach § 15 der Verordnung betr Bekämpfung übertragbarer Krankheiten vom 1 12 1938 (RGBl S 1721) Schutzimpfungen gegen die in der genannten Verordnung aufgeführten Krankheiten angeordnet werden z B die oben bezeichneten (außer Tetanus)

Freiwillige Impfungen sind selbstverständlich jederzeit zulässig Sie sind zwar auch Eingriffe in die körperliche Unversehrtheit werden aber durch die Zustimmung des sich der Impfung Unterziehenden gerechtfertigt Für die Durchführung der Diphtherie Schutzimpfung sind durch den früheren RMdI Richtlinien ergangen (RdErl v 15 6 1935 RMBl i V S 814 v 2 10 1937 RMBl i V S 1638 und v 4 6 1942 MBl i V S 1143) Bei der Ausführung der Schutzimpfungen sind allgemein die Richtlinien für die Ausführung von Injektionsimpfungen sowie zur Sterilisation von Spritzen Hohlnadeln usw bei Reihenimpfungen und bei der Blutentnahme zu beachten die der Bundesminister des Innern mit Rundschreiben an die obersten Gesundheitsbehörden der Länder vom 22 5 1956 (GMBl 1956 S 289) bekanntgegeben hat Herstellung und Kontrolle der Impfstoffe regeln die Vorschriften über Impfstoffe und Sera gemäß RdErl d Min f Volkswohlf und d Min f Landw Dom Forst v 15 7 1929 (VMBl S 664 LwMBl S 447) i d F d Änderungen d RdErl d M d I v 29 6 1933 und 16 8 1933 d RuPrMdI v 25 9 1935 (MBl i V S 1343) v 21 12 1936 (RMBliV S 1707) v 8 6 1938 (RMBliV S 985) v 12 12 1938 (RMBliV S 2161) und v 26 6 1939 (RMBliV S 1381) Die Vorschriften über Impfstoffe und Sera wurden seinerzeit für Preußen erlassen sind aber sinngemäß in den anderen Staaten des Deutschen Reiches übernommen worden und noch heute im wesentlichen gültig Für einzelne Impfstoffe bestehen eigene Prüfungs und Herstellungsvorschriften z B für Diphtherie und Rauschbrandimpfstoff Für die staatliche Prüfung von Impfstoffen gegen Kinderlähmung sind vorläufige Vorschriften durch den Hess Minister des Innern erlassen worden mit RdErl v 15 8 1956 (Hess Staatsanzeiger S 837)

B DIE POCKENSCHUTZIMPFUNG

I Rechtsvorschriften Zuständigkeit Kosten

1 Rechtsvorschriften

Die Pockenschutzimpfung ist durch das *Impfgesetz* vom 8 4 1874 (RGBl S 31) für das Deutsche Reich als Pflichtimpfung eingeführt worden Dazu sind die Ausführungs Verordnung vom 22 1 1940 (RGBl I S 214) der Runderlaß des ehemaligen Reichsministers des Innern vom 19 4 1940 (RMBl i V Sp 833) — im folgenden als Durchführungserlaß bezeichnet — und die AV des ehemaligen Reichsjustizministers vom 23 10 1936 (Deutsche Justiz S 1646) über die Bestrafung wegen Verletzung der Impfpflicht ergangen Dieses Recht gilt fort da es dem Grundgesetz nicht widerspricht (Art 123 Abs 1 GG) und zwar als Bundesrecht weil es einen Gegenstand der konkurrierenden Gesetzgebung betrifft und innerhalb des ganzen Reichsgebiets also mehrerer Besatzungszonen einheitlich gilt (Art 125 Ziff 1 GG)

2 Ausfuhrung und Aufsicht

Die Durchfuhrung des Impfgesetzes ist Sache der Lander (Art 83 GG § 18 2 Impfges) die sich dazu der Landkreise und kreisfreien Stadte bedienen (§ 6 AVO) Fur diese ist die Impfung Auftragsangelegenheit d h sie sind bei der Durchfuhrung an staatliche Weisungen gebunden und der Staat fuhrt durch seine zustandigen Verwaltungsbehorden z B Gesundheitsamter bzw Regierungsprasidenten die Fachaufsicht *uber die Ausfuhrung (§ 41 Abs 1 der 3 DVO* zum Vereinheitlichungsgesetz vom 30 3 1935 RMBl S 327 und § 13 AVO)

3 Die Kosten

Die Kosten der Pockenschutzimpfung tragen die Landkreise und kreisfreien Stadte die dafur im Finanzausgleich *mit entschadigt werden Das Land Niedersachsen* z B gewahrt den Kreisen fur die Wahrnehmung von Auftragsangelegenheiten einen Zuschuß von 5 30 DM je Einwohner (§ 16 Abs 1 des nieders Finanzausgleichsgesetzes in der Fassung vom 23 4 1957 NGVBl S 49) Die Lander wiederum erhalten soweit erforderlich Finanzausgleichsleistungen vom Bund und den finanzstarkeren Landern (Art 107 GG)

II Die Impfpflicht

1 Die gewohnliche Impfpflicht

Regelmaßig impfpflichtig ist

a) jedes Kind vor dem Ablauf des auf sein Geburtsjahr folgenden Kalenderjahres

b) jeder Zogling einer offentlichen Lehranstalt oder Privatschule mit Ausnahme der Sonntags und Abendschulen innerhalb des Kalenderjahres in dem er das 12 Lebensjahr zurucklegt (§ 1 Impfgesetz) Ist die Impfung zu diesen Zeiten ohne gesetzlichen Grund unterblieben so ist sie binnen einer von der zustandigen Verwaltungsbehorde zu setzenden Frist nachzuholen (§ 4 Impfgesetz)

Nach den heutigen Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft erscheint es wunschenswert die erste Impfung noch im ersten Lebensjahr vorzunehmen weil in diesem Alter die Gefahr einer Impfenzephalitis am geringsten ist Im Interesse dieser Maßnahme und zu Gunsten der Auflockerung der Impftermine mußte allerdings deren Beschrankung auf die Zeit von Mai bis September im Wege der Gesetzesanderung aufgegeben und ganzjahrig geimpft werden Bis dahin ist zu beachten daß Pflichtimpfungen außerhalb der *in § 6 Impfgesetz bestimmten Zeit von Mai bis September* nicht verbindlich angesetzt werden konnen (OVG Luneburg vom 18 5 1955 DVBl S 539) Das entspricht dem Grundsatz des Rechtsstaats daß der Staatsburger nur im Rahmen der Gesetze in Anspruch genommen werden darf Freiwillig kann der Impfpflicht zu jeder Zeit genugt werden Wird der Bevolkerung die Moglichkeit gegeben ihre Kinder außerhalb der gesetzlichen Zeit impfen zu lassen und klart man

sie uber die Notwendigkeit anderszeitiger Impfungen auf z B wegen der Gefahren einer drohenden Poliomyelitis oder Grippeepidemie oder dergleichen so werden es wohl die meisten Eltern vorziehen der Impfpflicht freiwillig zu der Zeit zu genugen zu der ihre Erfullung das geringste Risiko fur ihr Kind birgt anstatt unter Berufung auf das Gesetz auf einem gesundheitlich weniger gunstigen Impftermin zu bestehen

Daß kein Ort des Bezirks von dem nachsten Impfort mehr als 5 km entfernt sein soll (§ 6 2 Impfgesetz) ist bei den heutigen Verkehrsverhaltnissen nicht mehr von solcher Be deutung wie 1874 Diese Bestimmung konnte gegenwartig geeignet sein einen Vorwand fur einen Querulanten abzugeben (die Aufforderung zur Impfung beeintrachtigt mich in meinen Rechten, weil das Impflokal weiter als 5 km von meinem Wohnort entfernt ist Eine etwaige Klage durfte Erfolg haben vgl OVG Luneburg zur Frage der Impfzeit, DVBl 1956 S 794)

2 Die verschärfte Impfpflicht in Sonderfallen

Die Impfpflicht ist verscharft in folgenden Fallen

a) Bei Ausbruch einer Pockenepidemie kann sofort die Erstimpfung fur alle noch nicht geimpften Personen in der Umgebung von Pockenkranken angeordnet wer den Wiederimpfungen sollen empfohlen konnen aber nicht erzwungen werden (§ 18 Abs 3 Impfgesetz § 37 Abs 3 des preußischen Gesetzes betreffend die Bekampfung ubertragbarer Krankheiten vom 28 8 1905 GS S 373 § 55 des Regulativs vom 8 8 1835 GS S 240 fur das Gebiet des ehemaligen Konig reichs Hannover Verordnung vom 6 6 1833 Hannoversche Gesetzsammlung S 121 vgl Erlaß des ehemaligen Preußischen MdI vom 21 4 1917 Ministerial blatt fur Medizinal und medizinische Unterrichtsangelegenheiten S 173)

b) Ist auf einem Schiff wahrend der Reise oder bei der Ankunft ein Pockenfall vor gekommen so werden die Kranken sofort ausgeschifft und abgesondert Die ubrigen Personen von denen anzunehmen ist, daß sie an Bord der Ansteckung ausgesetzt waren und die nach Ansicht der Gesundheitsbehorde nicht genugend durch eine neuerliche Impfung oder eine uberstandene Pockenerkrankung ge schutzt sind konnen der Schutzimpfung oder einer Überwachung oder der Schutz impfung mit nachfolgender Überwachung unterworfen werden (§ 20 der VO uber gesundheitliche Behandlung der Seeschiffe in den deutschen Hafen vom 21 12 1931 RGBl II S 625 Kap IV Art 82—85 des Gesetzes uber den Bei tritt der Bundesrepublik Deutschland zu den internationalen Gesundheitsvor schriften vom 25 Mai 1951 verkundet am 21 12 1955 BGBl II 1955 Nr 29 S 1089/90)

c) *Beim Ausbruch oder bei Verdacht des Ausbruchs von Pocken an Bord eines* Luftfahrzeuges das aus dem Ausland in Deutschland einfliegt können anstek kungsverdachtige Personen der Pockenschutzimpfung unterzogen werden oder einer Beobachtung bis zum Ablauf der Inkubationszeit wenn sie nach Ansicht des Gesundheitsamtes nicht hinreichend immunisiert sind (§ 5 der VO gegen die Verbreitung ubertragbarer Krankheiten durch die Luftfahrt vom 2 6 1937 RGBl I S 611 Kap IV Art 82/85 des Gesetzes uber den Beitritt der Bundes republik Deutschland zu den internationalen Gesundheitsvorschriften vom 25 Mai 1951 a a O)

d) Wird bei Ankunft eines Eisenbahnzuges oder eines Straßenfahrzeuges ein Pockenfall festgestellt so ist sinngemaß zu verfahren (Kap IV Art 67 des Gesetzes uber den Beitritt der Bundesrepublik Deutschland zu den internationalen Gesundheitsvorschriften vom 25 Mai 1951 a a O)

3 Ausnahmen von der Impfpflicht

Wer in den letzten funf Jahren die naturlichen Blattern uberstanden hat oder mit Erfolg geimpft worden ist unterliegt nicht der Impfpflicht (§ 1 Impfgesetz)

Ein Impfpflichtiger der ohne Gefahr fur Leben oder Gesundheit nicht geimpft werden kann wird zuruckgestellt Die Impfung ist binnen Jahresfrist nach Fortfall der Gefahr nachzuholen (§ 2 Abs 1 Impfgesetz) Ob die Gefahr noch besteht entscheidet im Zweifel der Impfarzt (Abs 2 a a O) Der Impfarzt soll sorgfaltig darauf achten daß die Impfung besonders die erste Impfung stets zu einem Zeitpunkt geschieht in welchem keine arztlichen Bedenken bestehen so daß die Durchimpfung der ganzen Bevolkerung mit einem Mindestmaß von Gefahr fur den einzelnen Impfling erfolgt (Durchfuhrungserlaß) Wenn Leben oder Gesundheit des Impflings oder von Personen seiner Wohngemeinschaft durch die Impfung gefahrdet erscheinen darf sie nicht vorgenommen werden (Richtlinien Ziff 7) Die Richtlinien fuhren zahlreiche Gefahrdungsmoglichkeiten beispielsweise an bei deren Vorliegen nicht geimpft werden darf Der Impfarzt ist verpflichtet von seiner Vollmacht zur Zuruckstellung in dem erforderlichen Umfange Gebrauch zu machen Die gegenwartig geringe Gefahr einer Pockenepidemie ermoglicht die Verschiebung in allen begrundeten Fallen (Durchfuhrungserlaß Abs 4) Ihre Unterlassung ware eine Amtspflichtverletzung fur deren Folgen der Kreis bzw die kreisfreien Stadte als Dienstherr des Impfarztes gem Art 34 GG § 839 BGB haften Es kann unter Umstanden gegen den Impfarzt Regreß genommen werden Das Nahere daruber wird spater erortert

Es wird zu prufen sein ob der Impfarzt hierbei nicht uberfordert ist Darauf daß die Eltern von sich aus die erforderlichen Angaben machen kann er sich in der Regel nicht verlassen Manche Eltern sind zu schuchtern andern fallt in der Eile und Aufregung des Termins besonders wenn das Kind noch unruhig wird nicht rechtzeitig die richtige Auskunft ein Außerdem verlangen die Richtlinien ausdrucklich die korperliche Untersuchung des Impflings Zu einer auch nur annahernd ausreichenden Untersuchung oder auch zu eingehenden Fragen durfte aber meist die Zeit fehlen Untersuchung und Fragen werden damit vielfach zu einer bloßen Formlichkeit obwohl der Impfarzt die volle Verantwortung so tragt als ob er den Richtlinien entsprechend tatsachlich untersucht und gefragt hatte Abhilfe ware moglich wenn man zur Unterstutzung des Impfarztes einen weiteren Arzt zur Untersuchung der Impflinge bezoge Die Zahl der zu einem Termin geladenen Impflinge sollte so klein gehalten werden daß genugend Zeit gegeben ist bei jedem die erforderlichen Feststellungen gewissenhaft zu treffen Notfalls mussen die Impfbezirke verkleinert und mehr Impfarzte verpflichtet werden

Weder das Impfgesetz noch die Ausfuhrungsverordnung oder der Durchfuhrungserlaß sehen eine endgultige Befreiung von der Impfung vor Andererseits setzen sie der Zuruckstellung auch keine zeitlichen Grenzen und bestimmen kein Ende der Impfpflicht Das Ende der Schulpflicht oder des tatsachlichen Schulbesuches bedeutet nicht auch das Ende der Impfpflicht (OLG Naumburg vom 4 2 1939 Deutsches Arzteblatt S 247 a M LG Dresden vom 7 1 1941 Reichsgesundheitsblatt S 657) Nur die Richtlinien bestimmen am Ende der Ziff 7 daß die Dauer der Zuruckstellung dem

vorliegenden Anlaß angepaßt sein und die erste Impfung vor Vollendung des zweiten Lebensjahres erfolgen soll Je spater ein Kind erstmals geimpft wird desto großer ist die Gefahr eines Impfschadens (statistisch jenseits des 3 —4 Lebensj s S 192) Da die Impfung erst nach Aufhoren der Gefahr nachzuholen ist also nicht mehr nach geholt werden kann wenn die Gefahr anstatt aufzuhoren standig wachst ergibt sich daraus praktisch das Ende der Impfpflicht wenn mit Sicherheit keine geringere Ge fahrdung jenseits der Pubertat besteht

Das OVG Munster hat entschieden daß unter Umstanden auch die Befreiung von der Impfung den Impfling und seinen Vater in ihren Rechten verletzen konne weil die gesetz l che Impfung nicht nur dem Gemeinwohl sond rn auch dem personlichen Wohl des Impf lings diene also nicht nur eine Pflicht sondern auch ein Ausfluß des Grundrechts auf Er haltung des Lebens sei (Art 2 Abs 2 Satz 1 GG) Die Rechtsbeeinträchtigung sah das Gericht darin, daß der Impfling und sein Vater mit der Befreiung die Moglichkeit der unentgeltlichen Impfung und den Anspruch auf etwaige Impfschadensentschadigung — hier nach dem nord rhein westfalischen Impfschadensgesetz — verlieren (OVG Munster vom 23 5 1956 DVBl S 794) In dem der Entscheidung zugrundeliegenden Falle hatte das Gesundheitsamt ein 2½ jahriges Kind wegen der Gefahr eines Impfschadens in diesem Alter von der Impfung befreit, auf den Einspruch des Vaters sich aber zur Impfung bereit erklart wenn der Vater d e Haftung ubernahme D e grundsatzl che Bedeutung der Entscheidung wird man bei die sem Sachverhalt allerdings nur in dem Ausspruch sehen konnen daß der Impfpflicht auch ein Recht auf die Impfung entspricht Dieses Recht findet jedoch seine Schranke da wo der Impfarzt die Impfung nach seinem ärztlichen Gewissen nicht mehr fur vertretbar halt. Diese Grenze war hier offenbar noch nicht erreicht (§ 2 Abs 1 Impfgesetz) Sonst hatte s ch das Gesundhe tsamt auch nicht gegen Re er zur Impfung bereit erklärt der Vater hatte nicht durch zwei Instanzen prozessiert um bewußt e ne Lebensgefahr fur sein Kind zu erzwingen und das Oberverwaltungsgericht hatte sein Urteil nicht gerade mit dem Grundrecht auf Er haltung des Lebens begrunden konnen

Es besteht aber kein praktisches Bedurfnis etwa durch Anderung des Impfgesetzes eine gesetzliche Moglichkeit zur endgultigen Befreiung von der Impfpflicht einzu fuhren Die Zuruckstellungsmoglichkeit nach § 2 Impfgesetz durfte fur die Praxis ge nugen zumal ein Ende der Zuruckstellung nicht bestimmt ist Erscheint aber wirklich einmal eine endgultige Befreiung angebracht weil die Impfung wirklich nicht verant wortet werden kann so laßt auch sie sich aus § 2 Impfgesetz rechtfertigen *Kein Gericht wird den Impfarzt gegen sein Gewissen zur Impfung zwingen wenn er sie wirklich aus arztlichen nicht nur aus fiskalischen Grunden nicht verantworten kann*

4 Der Inhalt der Impfpflicht

Die Impfpflicht umfaßt die Pflicht des Erziehungsberechtigten

a) den Impfpflichtigen zur Impfung vorzustellen (§ 1 Impfgesetz)
b) den Impfpflichtigen zur Nachschau vorzustellen (§ 5 Impfgesetz)
c) den Impfpflichtigen bei Erfolglosigkeit der Impfung spatestens im nachsten Jahr und wenn sie auch dann erfolglos bleibt im dritten Jahr zur Wiederholung (Imp fung und Nachschau) vorzustellen (§ 3 Impfgesetz) uber Erfolg oder Mißerfolg der Impfung entscheidet im Zweifel der Impfarzt (§ 7 e der AVO)
d) auf amtliches Erfordern den Impfschein vorzulegen (§ 12 Impfgesetz)

5 Die Pflichten des Schulleiters hinsichtlich der Impfung

Die Schulleiter deren Zoglinge der Pflicht zur Wiederimpfung unterliegen haben

a) bei der Einstellung den Impfschein einzufordern (§ 13 Abs 1 Impfgesetz)

b) dafur zu sorgen daß Zoglinge die wahrend des Besuchs ihrer Anstalt impfpflichtig werden dieser Verpflichtung genugen (Abs 2 a.a O)
c) auf die Nachholung einer ohne gesetzlichen Grund unterbliebenen Impfung zu dringen (Abs 3 a a O)
d) vier Wochen vor Schluß des Schuljahres der zustandigen Verwaltungsbehorde ein Verzeichnis der Schuler vorzulegen fur welche der Nachweis der Impfung nicht erbracht ist (Abs 4 a a O) (an Stelle der fruheren Ortspolizeibehorden treten z B in Niedersachsen die Gemeinden uber 5000 Einwohner fur kleinere Gemeinden die Landkreise § 3 Abs 1 c der ersten niedersachsischen VO uber Zustandigkeiten auf dem Gebiete der Gefahrenabwehr vom 1 4 1951 NGVBl S 99)
e) auf Anforderung der Landkreise bzw der kreisfreien Stadte bei der Aufstellung der Impflisten der Bekanntgabe der Impftermine der Aufforderung an die Erziehungsberechtigten zur Vorstellung der Wiederimpfpflichtigen und gegebenenfalls der Aushandigung der amtlichen Merkblatter mitzuwirken (§ 6b c der AVO)
f) auf Anfordern der Landkreise bzw kreisfreien Stadte zu den Impf und Nachschauterminen fur Wiederimpflinge einen Lehrer oder eine Lehrerin zu entsenden (§ 6e der AVO)

6 Die Verwirklichung der Impfpflicht

a) Die Aufforderung

Wie die Wehrpflicht durch die Einberufung oder die Steuerpflicht durch den Steuerbescheid so wird die Impfpflicht durch die Aufforderung an den Erziehungsberechtigten konkretisiert den Impfpflichtigen zur Impfung vorzustellen (§ 6c der AVO) Die Aufforderung ergeht auf Grund von Listen die die Landkreise und kreisfreien Stadte im Benehmen mit den zustandigen Verwaltungsbehorden und den Schulleitern bis zum 31 Marz eines jeden Jahres aufstellen (§ 6b AVO) Mit der Aufforderung sind die amtlichen Merkblatter fur die Impfung an die Erziehungsberechtigten auszuhandigen (§ 6c AVO Ziff 1 der Richtlinien) Üblicherweise laßt man sich den Empfang der Merkblatter durch Unterschrift bestatigen Ob jedoch damit der Impfarzt von seiner Verantwortung fur die selbstandige Feststellung der Impffahigkeit entlastet wird erscheint sehr zweifelhaft

b) Rechtsmittel

Gegen die Aufforderung sind in allen Landern der Bundesrepublik Rechtsmittel gegeben In Niedersachsen ist beispielsweise die Beschwerde an den Regierungsprasidenten und gegen deren Zuruckweisung die Klage vor dem Verwaltungsgericht zulassig (§§ 22 44 ff MRVO 165) Die Rechtsmittelfristen betragen jeweils einen Monat ab Zustellung Sie werden nur in Lauf gesetzt wenn die angefochtene Entscheidung mit einer Rechtsmittelbelehrung versehen und ordnungsmaßig zugestellt ist Die Klage kann nur darauf gestutzt werden daß die Zuruckweisung der Beschwerde gegen die Aufforderung zur Impfung den Klager in seinen Rechten beeintrachtige weil sie

rechtswidrig sei (§ 23 Abs 1 Satz 1 MRVO 165) Beschwerde und Klage haben aufschiebende Wirkung (§ 51 Abs 1 Satz 1 MRVO 165) Die Behorde kann die sofortige Vollziehung anordnen, wenn sie im offentlichen Interesse geboten ist (Satz 2 a a. O) Dieser Fall durfte heute nur beim Auftreten gehaufter Pockenfalle in einem Impfbezirk vorliegen (vgl Durchfuhrungserlaß Abs 4)

c) Zwangsmittel

Ist die Aufforderung zur Impfung unanfechtbar oder vollziehbar geworden so kann sie im Verwaltungszwangswege durchgesetzt werden (vgl Anl 1 Abs 2 Anl 2 Abs 2 zum Durchfuhrungserlaß OVG Luneburg vom 18 5 1955 DVBl. S 539) Maßgebend sind in Niedersachsen die §§ 35—38 SOG im ubrigen ehemals preußischen Rechtsgebiet die §§ 55 ff PVG Als Zwangsmittel kommt die Verhangung von Zwangsgeld in Betracht Sie muß vorher schriftlich in bestimmter Hohe angedroht werden (§ 37 Abs 1 SOG § 55 Abs 2 PVG) Der Hochstbetrag ist nach dem SOG 150 DM fur die Gemeinde und 300 DM fur Landkreise und kreisfreie Stadte (Abs 2 a a O) nach § 55 PVG 50 DM fur die Gemeinde und 100 DM fur Landkreise und kreisfreie Stadte Fur den Fall der Nichtbeitreibbarkeit des Zwangsgeldes kann die Gemeinde bis zu einer Woche der Landkreis bis zu zwei Wochen Zwangshaft androhen (§ 38 SOG § 56 PVG) die auf Antrag der Behorde vom Amtsgericht festgesetzt und von der Justizbehorde vollstreckt wird Zwangsgeld und Zwangshaft konnen so oft wiederholt werden bis der Aufforderung genugt ist (§ 35 Abs 4 SOG § 55 Abs 6 PVG) Die Anwendung unmittelbaren Zwanges (§ 36 SOG § 55 PVG) kommt hierbei nicht in Betracht (vgl Anl 1 Abs 2 Anl 2 Abs 2 zum Durchfuhrungserlaß) In den ubrigen Landern der Bundesrepublik gelten ahnliche Bestimmungen.

d) Die Nachholung

Ist die Impfung ohne gesetzlichen Grund unterblieben, so ist sie binnen einer von der Ortspolizeibehorde zu setzenden Frist nachzuholen (§ 4 Impfgesetz § 12 Abs 1 AVO) Die Fristen sind in den Monaten Mai Juni und September auf zwei Wochen in den Monaten Juli und August auf acht Wochen zu begrenzen (§ 12 Abs 2 AVO) Außerhalb der gesetzlichen Impfzeit nach § 6 Impfgesetz kann eine Nachfrist nicht wirksam gesetzt werden (vgl OVG Luneburg vom 18 5 1955 DVBl S 539) Im Oktober eine Nachfrist zu setzen wie das § 12 Abs 2 AVO vorsieht, durfte demnach nicht zulassig sein.

7 Strafvorschriften

Die Nichterfullung der Impfpflicht ist als Übertretung strafbar (§§ 14/15 Impfgesetz § 1 Abs 3 StGB)

Im einzelnen werden bestraft

a) Erziehungsberechtigte die auf amtliches Erfordern nicht den Impfschein vorlegen,

b) Erziehungsberechtigte deren Kinder oder Pflegebefohlene ohne gesetzlichen Grund und trotz amtlicher Aufforderung der Impfung oder der Nachschau ent zogen bleiben
c) Schulvorsteher die ihren Verpflichtungen nach § 13 Impfgesetz nicht nachkom men

Die Strafe ist in allen drei Fallen Geldstrafe bis zu 150 —DM Fur die widerrecht liche Entziehung vor Impfung und Nachschau kann statt dessen auch Haft bis zu drei Tagen verhangt werden Da die Strafbarkeit wegen Entziehung von der Impfung oder Nachschau durch die Nichtbefolgung der amtlichen Aufforderung begrundet wird tritt sie bei jeder neuen Aufforderung wenn diese nicht befolgt wird wieder ein unter Umstanden also mehrmals in einer Impfperiode (AV des ehemaligen Reichsjustizmini sters vom 23 10 1936 Deutsche Justitz Seite 1646)

III Der Impfarzt

1 Auswahl

Die Landkreise und kreisfreien Stadte bilden Impfbezirke und bestellen fur jeden Impf bezirk einen Impfarzt im Benehmen mit dem Gesundheitsamt (§ 6 Abs 1 Impfgesetz § 6a AVO) Die offentlichen Impfungen sind vorzugsweise beamteten Arzten zu ubertragen in der Regel solchen die an einem Fortbildungslehrgang fur Impfarzte teilgenommen haben (§ 4 Abs 1 AVO) Die Übertragung an nichtbeamtete Arzte ist zulassig Diese sind dann auf die gewissenhafte Durchfuhrung der fur die Impfung geltenden Vorschriften zu verpflichten (Abs 2 a a O) Über die Befahigung der anzustellenden Impfarzte hat sich der Amtsarzt auf Erfordern gutachtlich zu außern (§ *40 Abs* 2 der Dritten *DVO* zum Vereinheitlichungsgesetz vom 30 3 1935 RMBl S 327)

2 Anstellungsverhältnis und Haftung

Der Impfarzt steht in der Regel in einem privatrechtlichen Vertragsverhaltnis zu seiner Anstellungskorperschaft (Landkreis oder kreisfreie Stadt) Das gilt auch fur den staatlichen Amtsarzt der z B als Impfarzt im Dienste des Landkreises tatig wird Seine Tatigkeit als Impfarzt ist personlich ubertragene Nebentatigkeit (RdErl d ehem RuPr MdI v 30 3 1935 Handbucherei fur den offentlichen Gesundheitsdienst Bd 1a S 1172) Fur die Amtsarzte der kommunalen Gesundheitsamter ist die Impfung gewohnlich ebenfalls personlich ubertragene Nebentatigkeit Die Landkreise und kreisfreien Stadte haben den ehemals staatlichen Amts arzten bei ihrer Übernahme anlaßlich der Kommunalisierung der Gesundheitsamter regel maßig ihre bisherige Nebentatigkeiten garantiert und deshalb davon abgesehen ihnen die Impfung als Pflichtaufgabe zu ubertragen wenn sie diese bisher als Nebentatigkeit ausubten

In allen diesen Fallen richten sich die gegenseitigen Rechte und Pflichten nach burgerlichem Recht Wird die *Impfung als Nebentatigkeit* ausgefuhrt so haftet fur die sorgfaltige Durch fuhrung der Impfung der auf Privatvertrag tatige Impfarzt seiner Anstellungskorperschaft nach § 276 Abs 1 BGB wenn diese fur einen Impfschaden Ersatz leisten muß Die Haftung umfaßt Vorsatz und jede Art — auch leichte — Fahrlassigkeit Fahrlassig handelt wer die im Verkehr erforderliche Sorgfalt außer acht laßt Der Impfarzt haftet also fur die bei der Impfung objektiv erforderliche Sorgfalt nicht etwa nur fur die Sorgfalt die ihm nach seinen personlichen Fahigkeiten und nach den Umstanden zuzumuten ist Allenfalls wird er eine Minderung seiner Haftung geltend machen konnen wenn er sich auf mitwirkendes Verschul den seines Dienstherrn berufen kann (§ 254 BGB)

In dieser Hinsicht ist der kommunale Arzt dem die Impfung als Pflichtaufgabe ubertragen ist, besser gestellt. Seine Rechtsbeziehungen zu seiner Anstellungskorperschaft richten sich nach Beamtenrecht. Er haftet ihr nach § 23 Abs 2 DBG nur fur Vorsatz und grobe Fahrlassigkeit. Der Unterschied zwischen einfacher und grober Fahrlassigkeit ist folgender

Bei der einfachen Fahrlassigkeit erkennt der Schuldige nicht die Gefahrlichkeit seines Verhaltens obwohl er sie hätte erkennen mussen Bei der groben Fahrlassigkeit erkennt er sie zwar handelt aber trotzdem in der Hoffnung es werde schon gut gehen

Beispiele

1 Der Impfarzt ubersieht ein wenig deutliches Anzeichen einer Krankheit, derentwegen er zuruckstellen mußte oder er halt es fur harmlos Er impft. Es entsteht ein Impfschaden Leichte Fahrlassigkeit. Bei Anwendung der erforderlichen nicht nur der im Termin moglichen und zumutbaren Sorgfalt hätte der Impfarzt die richtige Diagnose stellen und den Impfling zuruckstellen mussen

2 Der Impfarzt benutzt ein nicht sterilisiertes Messer Grobe Fahrlassigkeit. Er weiß genau wie gefahrlich dies ist, tut es aber trotzdem in der leichtsinnigen Hoffnung es werde schon gut gehen

3 Ist es dem Impfarzt im Falle 2 gleich ob die Benutzung des nicht sterilen Messers gut geht oder nicht, dann liegt schon Vorsatz vor namlich dolus eventualis

Daß der kommunale Amtsarzt, dem die Impfung als Pflichtaufgabe ubertragen ist milder haftet als sein Kollege der sie als Nebentätigkeit ausubt rechtfertigt sich daraus daß letzterer fur die Impfung besonders honoriert wird ersterer aber nicht

3 Die Aufgaben des Impfarztes

a) Der Impfarzt nimmt in der Zeit von Mai bis September eines jeden Jahres fur die Bewohner seines Impfbezirks Pockenschutzimpfungen unentgeltlich vor (§ 6 Abs 2 Satz 1 Impfgesetz § 7b AVO) Ort und Zeit der Impfung und der Nachschau bestimmt er (§ 6c AVO) und zwar vorzugsweise in den Monaten Mai Juni und September (Ziff 3 der Richtlinien) Die Impforte sind so zu wahlen daß kein Ort des Bezirks von dem nachsten Impfort mehr als 5 km entfernt ist (§ 6 Abs 2 Satz 2 Impfgesetz) In Orten wo ansteckende Krankheiten wie Diphtherie Fleckfieber ubertragbare Genickstarre Keuchhusten Kinderlahmung Masern roseartige Entzundungen Scharlach oder Maul und Klauenseuche in großerer Verbreitung auftreten hat er die Impftermine auszusetzen Personen aus Wohngemeinschaften in denen Falle dieser Krankheiten oder Pockenerkrankungen aufgetreten sind hat er von den Impfterminen moglichst fernzuhalten (Ziff 2 der Richtlinien) Die Termine sind so anzusetzen daß Überfullungen vermieden werden Gegebenenfalls sind die Impflinge zu verschiedenen Zeiten zu bestellen (Ziff 5 der Richtlinien) Die Impflisten aufzustellen die Impfpflichtigen zum Termin zu laden das Impflokal eine Schreibkraft einen Beauftragten der zustandigen Verwaltungsbehorde und bei Wiederimpfungen auch einen Lehrer zu bestellen ist Sache des Landkreises bzw der kreisfreien Stadt (§ 6 AVO)

b) Vor der Impfung hat der Impfarzt den Impfstoff die Mittel zur Reinigung der Impfstellen und die erforderlichen Instrumente und Geratschaften zu beschaffen sowie fur deren Hernichtung zu sorgen (§ 7a AVO)

c) Im Termin ist der Impfarzt fur die reibungslose Abwicklung verantwortlich Alle Beteiligten mussen seinen Anordnungen folgen Zur Aufrechterhaltung der Ordnung bedient er sich des Beauftragten der zustandigen Verwaltungsbehorde oder des Lehrers (Ziff 5 Abs 2 der Richtlinien)

d) Der Impfarzt veranlaßt die Eintragung in die nach § 7 Impfgesetz zu fuhrenden Impflisten und die Ausstellung der Zeugnisse uber eine Zuruckstellung (Ziff 5 Abs 3 der Richtlinien)

e) Er achtet auf Sauberkeit des Korpers und der Kleidung der Impfpflichtigen Schmutzige Kinder kann er zuruckweisen (Ziff 6 der Richtlinien)

f) Der Impfarzt hat sich uber die Impffahigkeit der Impfpflichtigen durch Befragen der Erziehungsberechtigten oder der Lehrer und durch korperliche Untersuchungen der Impfpflichtigen zu vergewissern Erscheint die Impfung mit einer Gefahr fur Leben oder Gesundheit des Impfpflichtigen oder von Personen seiner Wohngemeinschaft verbunden dann muß der Impfarzt den Impfpflichtigen zuruckstellen und ihm daruber ein Zeugnis gemaß Anlage 7 zur AVO ausstellen

g) Wenn alles in Ordnung ist impft er durch zwei seichte Schnitte von drei Millimeter Lange im Abstand von mindestens zwei Zentimetern am Oberarm Die Ausfuhrung ist in Ziffer 9 der Richtlinien genau vorgeschrieben Die Impfung am Oberschenkel ist zwar erlaubt aber nicht ratsam und verpflichtet den Impfarzt zu dem Hinweis auf eine erhohte Komplikationsgefahr durch Verschmutzung und zur Belehrung uber die sorgfaltige Reinhaltung der Impfstelle

h Der Impfarzt belehrt die Pflegepersonen uber das Verhalten nach der Impfung und die Notwendigkeit bei regelwidrigem Verlauf der Impfpocken rechtzeitig arztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen (Ziff 10 der Richtlinien)

i) Er gibt den Beteiligten den Nachschautermin bekannt (Ziff 11 der Richtlinien)

j) Den Nachschautermin halt der Impfarzt zwischen dem 6 und 8 Tage nach der Impfung Bei der Nachschau stellt er den Impferfolg fest und handigt den Impfschein aus Die erste Impfung gilt als erfolgreich wenn mindestens eine Pustel zur regelrechten Entwicklung gekommen ist Die Wiederimpfung gilt als erfolgreich bei Knotchen Blasen beschleunigter Pustelreaktion oder Erstimpfreaktion von denen die starkste Reaktion statistisch gewertet wird Der Pockenschutzimpfung gleichgestellt ist eine sichere Zufallsinfektion mit Pocken oder Kuhpocken In diesem Falle ist der Impfschein mit dem Zusatz durch zufallige Pocken bzw Kuhpockeninfektion auszustellen (Ziff 13 14 der Richtlinien)

k) Bei regelwidrigem Verlauf der Schutzpocken hat der Impfarzt
   aa) die Erziehungsberechtigten unentgeltlich zu beraten (§ 7 c AVO)
   bb) die Erkrankung genau festzustellen und dem Gesundheitsamt anzuzeigen (§ 7 d AVO)

l) Ferner hat der Impfarzt Storungen des Impfverlaufs und Erkrankungen infolge Übertragung des Impfstoffs auf ungeimpfte Personen festzustellen und dem Gesundheitsamt anzuzeigen (§ 7 d AVO)

m) Der Impfarzt entscheidet
   aa) uber die Impfung der von der Polizei vorgefuhrten Impfpflichtigen (§ 7 e AVO) was praktisch kaum vorkommen durfte da unmittelbarer Zwang ausgeschlossen ist (Anl 1 Abs 2 Anl 2 Abs 2 zum Durchfuhrungserlaß)
   bb) uber einen privatarztlichen Antrag auf mehr als zweimalige oder mehr als zweijahrige Zuruckstellung von der Impfung (§§ 7 e 9 AVO)
   cc) im Zweifel uber den Erfolg einer Impfung uber deren Wiederholung (§ 7 e AVO)

4 Der Privatarzt als Impfarzt

Außer den Impfarzten sind ausschließlich Arzte zur Impfung befugt (§ 8 Abs 1 Impfgesetz) Anderen Personen ist das Impfen bei Strafe verboten (§ 16 Impfgesetz) insbesondere also Heilpraktikern Naturheilkundigen und ahnlichen Gewerbetreibenden

Der Privatarzt hat bei der Impfung abgesehen von der Unentgeltlichkeit die gleichen Pflichten und die gleiche Verantwortlichkeit wie der amtlich bestellte Impfarzt Bei Impfschaden haftet er dem Impfling unmittelbar fur Vorsatz und jede Fahrlassigkeit (§ 276 BGB)

Der Privatarzt fuhrt eine eigene Impfliste die er am Jahresschluß dem Landkreis bzw der kreisfreien Stadt vorlegen muß (§ 8 Abs 2 Impfgesetz § 11 AVO) Die Einrichtung der Listen bestimmt sich wie bei den Impfarzten nach den gegebenen Vorschriften (§ 7 Impfgesetz Art 83 84 Abs 1 und 2 GG) Der Privatarzt ist auch befugt den Impfschein auszustellen und einen Impfpflichtigen bis zu zweimal oder bis zu zwei Jahren von der Impfung zuruckzustellen Fur weitere oder langere Zuruckstellungen bedarf es der Entscheidung des Impfarztes (§ 9 AVO) Dem Gesundheitsamt steht die Anordnung zu daß die letzte Wiederholung der Impfung durch den Impfarzt vorzunehmen ist (§ 10 AVO)

5 Aufsicht

Die Gesundheitsamter uberwachen die Impfarzte uberprufen alle drei Jahre die Impf und Nachschautermine eines jeden Impfarztes beaufsichtigen neu hinzutretende Impfarzte in ihren ersten drei Impf und Nachschauterminen uberwachen den Impf*stoffhandel sorgen fur die Abstellung von Verstoßen gegen das Impfgesetz und treten* der impfgegnerischen Propaganda durch Aufklarung und Richtigstellung entgegen (§ 13 AVO § 41 der 3 DVO) Das ehemals verhangte Verbot impfgegnerischer Propaganda gilt nicht mehr weil es dem Grundrecht der freien Meinungsaußerung (Art 5 GG) widerspricht (Art 123 Abs 1 GG) Verboten ist aber nach wie vor die offentliche Aufforderung zum Ungehorsam gegen Gesetze oder rechtsgultige Verordnungen oder die von der Obrigkeit innerhalb ihrer Zustandigkeit getroffenen Anordnungen also z B gegen die Aufforderung zur Impfung (§ 110 StGB)

Ist der Amtsarzt selbst Impfarzt dann uberwacht ihn der Regierungsprasident (§ 13 AVO)

6 Strafvorschriften

a) Fahrlassigkeit bei der Impfung wird mit Geldstrafe bis zu 500 — DM oder mit Gefangnis bis zu drei Monaten bestraft (§ 17 Impfgesetz) Bei grober Pflichtverletzung kann das Gericht fur mindestens ein Jahr hochstens funf Jahre die Berufsausubung untersagen wenn das zum Schutze der Allgemeinheit vor weiterer Gefahrdung erforderlich ist Die Untersagung kann fruhestens nach einem Jahr widerruflich aufgehoben werden wenn sie nicht mehr erforderlich erscheint

b) Tritt infolge der Fahrlässigkeit ein Schaden ein, so kann der impfende Arzt wegen fahrlässiger Körperverletzung mit Geldstrafe von 5 bis 10000,— DM oder mit Gefängnis bis zu drei Jahren bestraft werden (§ 230 StGB). Die Verfolgung tritt nur auf Antrag des Verletzten bzw. seines gesetzlichen Vertreters ein, wenn nicht die Staatsanwaltschaft wegen besonderen öffentlichen Interesses an der Strafverfolgung von Amts wegen einschreitet (§ 232 StGB), was bei fahrlässiger Verursachung von Impfschaden gewöhnlich der Fall sein dürfte.
c) Hat die Fahrlässigkeit den Tod des Impflings zur Folge, so wird der Impfarzt wegen fahrlässiger Tötung mit Gefängnis bis zu fünf Jahren bestraft (§ 222 StGB).

IV. Der Impfstoff

Der Impfstoff ist Tierlymphe und für die öffentlichen Impfungen aus staatlichen Impfanstalten kostenlos zu beziehen (§§ 1, 3a der AVO). Die Verwendung eines anderen Impfstoffs als Tierlymphe wäre ungesetzlich, brauchte von dem Impfpflichtigen bzw. seinem gesetzlichen Vertreter nicht geduldet zu werden und würde im Schadensfall zur Haftung führen. Für den Impfarzt wäre die Verwendung ungesetzlichen Impfstoffes eine Amtspflichtverletzung, für den nicht amtlich bestellten Arzt eine zum Schadenersatz verpflichtende positive Vertragsverletzung, wenn nicht der gesetzliche Vertreter des Impflings die Verwendung anderen Impfstoffes ausdrücklich von dem Privatarzt erbeten hatte und dieser sie für unbedenklich hielte. Den amtlich bestellten Impfarzt kann weder der gesetzliche Vertreter des Impfpflichtigen noch eine vorgesetzte Behörde von der Befolgung der gesetzlichen Vorschriften entbinden. Die Einführung eines anderen Impfstoffes bedürfte, wenn sie einmal zweckmäßig erscheinen sollte, einer Änderung des Impfgesetzes.

Der Impfarzt bezieht den Impfstoff unmittelbar aus der staatlichen Impfanstalt (§ 1 Abs. 1 Satz 1 AVO). Der Privatarzt kann ihn auf Rezept über eine Apotheke beziehen (Abs. 2 a. a. O.), die ihn ihrerseits entweder unmittelbar aus den staatlichen Impfanstalten oder über den Arzneimittelgroßhandel bezieht (§ 3a der AVO). Einrichtung und Betrieb der staatlichen Impfanstalten, insbesondere die Herstellung des Impfstoffs, sind in der Anlage 7 zum Durchführungserlaß bis ins einzelne vorgeschrieben. Vorschriften über die Behandlung des Impfstoffs beim Arzt und in der Apotheke enthalten die §§ 2, 3 der AVO. Eine Außerachtlassung dieser Vorschriften würde rechtlich als grobe Fahrlässigkeit zu werten sein, im Schadensfalle also Haft- und Regreßpflicht sowie Bestrafung des Schuldigen auslösen. Sollten neuere wissenschaftliche Erkenntnisse eine Änderung des vorgeschriebenen Herstellungsverfahrens erfordern, würde man deshalb die Vorschriften über Einrichtung und Betrieb der staatlichen Impfanstalten ändern müssen.

V. Impfschäden

Ernste Impfschäden sind selten. Der Gesetzgeber von 1874 sah überhaupt keine Veranlassung, sie zu erwähnen. Das lag nicht etwa an mangelnder sozialer Einstellung oder an einer Verkennung des Problems der Gefährdungshaftung. Drei Jahre vorher

war eine sehr strenge Haftung fur den Betrieb von Eisenbahnen Gas und Elektrizitatswerken Bergwerken Steinbruchen Grabereien und Fabriken eingefuhrt worden (Reichshaftpflichtgesetz vom 7 6 1871 RGBl S 207) Wenige Jahre spater gab Bismarck dem Deutschen Reich die damals fortschrittlichste Sozialversicherung Wenn also fur die Pockenschutzimpfung von Haftungsbestimmungen abgesehen wurde dann nur weil man damals mit erheblichen Schaden nicht rechnete

Rechtlich sind drei Gruppen von Impfschaden zu unterscheiden

1 Selbstverursachte Impfschaden

Impfschaden durch unsachgemaßes Verhalten des Impflings oder seiner Eltern z B mangelhaften Schutz der Impfstellen unsachgemaße Ernahrung bei Erstimpflingen oder korperliche Anstrengung bei Wiederimpflingen mit Pustelbildung (vgl Ziff 5 6 des Merkblattes uber die Pockenschutz Erstimpfung Ziff 4 5 des Merkblattes uber die Pockenschutz Wiederimpfung Anlage 1 2 zum Durchfuhrungserlaß) Das ist eigenes Verschulden der Geschadigten Dafur haftet der Staat nicht

2 Die Amtshaftung bei verschuldeten Impfschäden

Impfschaden konnen ferner durch Fehler des Arztes bei der Impfung oder durch Fehler bei der Herstellung der Aufbewahrung oder dem Transport des Impfstoffes entstehen Beruhen sie auf Verschulden eines offentlich Bediensteten dann haftet fur sie die Anstellungskorperschaft des Schuldigen (Art 34 GG § 839 BGB) Dabei ist es gleich ob der Schuldige Beamter oder Angestellter ist ob er hauptberuflich im Dienste einer offentlichen Korperschaft steht oder ob er nur nebenberuflich offentliche Aufgaben auf Privatvertrag erfullt wie der auf Privatvertrag als Impfarzt verpflichtete Privatarzt Voraussetzung der Amtshaftung ist nur daß jemand in Ausubung eines ihm anvertrauten offentlichen Amtes handelt gleich ob ihm dieses Amt als Beamter als hauptamtlich Angestellter oder nur nebenamtlich auf Privatvertrag anvertraut ist. Da die Herstellung von Impfstoff und die Durchfuhrung der Impfung Ausubung staatlicher Gewalt also eines offentlichen Amtes darstellen deckt die Amtshaftung das Verschulden des Personals der staatlichen Impfanstalten wie des Impfarztes gleich ob dieser sonst Amtsarzt oder Privatarzt ist und ob er als Amtsarzt die Impfung als Pflichtaufgabe oder als Nebentatigkeit ausfuhrt Die Amtshaftung erstreckt sich auch auf etwaiges Verschulden von Hilfspersonen bei der Behandlung des Impfstoffes oder der Impfung Fur das Verschulden des Personals der staatlichen Impfanstalt haftet das Land fur das Verschulden des Impfarztes der Landkreis bzw die kreisfreie Stadt die ihn bestellt hat

Fur das Verschulden Privater haften diese selbst also z B Apotheker und Arzneimittelgroßhandler fur Schaden infolge unsachgemaßer Aufbewahrung des Impfstoffes oder der privat impfende Arzt fur Fehler bei der Impfung Sie uben nicht staatliche Gewalt aus sondern ihren privaten Beruf stehen also auch selbst fur dessen Risiko ein (§§ 276 823 BGB)

Kausal usammenhang Die Schwierigkeit im Schadensfalle liegt fur den außenstehenden Geschadigten bei dem Nachweis eines Fehlers und des Kausalzusammenhanges zwischen Fehler und Schaden sowie eines Verschuldens Kann der Geschadigte diese Beweise nicht erbringen so geht er mit dem Amtshaftungsanspruch leer aus

3 Der Aufopferungsanspruch bei unvermeidbaren Impfschäden

Unbefriedigend war bis vor kurzem die Rechtslage für die dritte Gruppe der Impfschäden die trotz Beobachtung aller Sorgfalt eintreten und die man also als unvermeidbare Fügung hinnehmen muß In ihrer rechtlichen Behandlung stehen sie denjenigen Fehlern der zweiten Gruppe gleich bei denen Verschulden nicht nachweisbar ist (vgl BGHZ Bd 9 S 83 ff)

Eine Entschädigung wird in diesen Fällen allgemein als recht und billig empfunden weil der Betroffene in Erfüllung einer vom Staat geforderten Pflicht Schaden erlitten hat Die Möglichkeit trotz des Fehlens einer besonderen gesetzlichen Regelung zur Zuerkennung der als gerecht empfundenen Entschädigung zu kommen bieten die §§ 74 75 der Einleitung zum Allgemeinen Preußischen Landrecht von 1794 (Einl ALR) Nach diesen Bestimmungen sollen einzelne Rechte und Vorteile der Mitglieder des Staates den Rechten und Pflichten zur Förderung des gemeinschaftlichen Wohles nachstehen wenn zwischen beiden ein wirklicher Widerspruch eintritt Dagegen ist der Staat denjenigen welcher seine besonderen Rechte und Vorteile dem Wohl des gemeinen Wesens aufzuopfern genötigt wird zu entschädigen gehalten Dieser Rechtssatz der sogenannte Aufopferungsanspruch gilt heute gewohnheitsrechtlich in ganz Deutschland auch außerhalb des Geltungsbereichs des Preußischen Allgemeinen Landrechts (vgl z B BGHZ Bd 9 S 83)

a) Die Rechtsprechung des ehemaligen Reichsgerichts zum Aufopferungsanspruch

Das ehemalige Reichsgericht hat allerdings die Anwendbarkeit des Aufopferungsanspruchs auf den Impfschaden noch verneint und zwar mit folgender Begründung Diese Bestimmungen betrafen nach der Allerhöchsten Kabinettsorder vom 4 12 1831 (GS S 255) nicht Eingriffe auf Grund eines Gesetzes — die Impfung beruhe aber unmittelbar auf zwingender gesetzlicher Vorschrift Die Impfung und nicht erst der Impfschaden sei der maßgebende Eingriff in die Rechte des einzelnen Die Impfpflicht sei aber für alle gleich Sie werde durch einen zufällig eintretenden Gesundheitsschaden nicht nachträglich zu einem besonderen Opfer für die Allgemeinheit Auch widerstreite die Impfpflicht nicht den Interessen des einzelnen sondern liege auch in seinem eigenen Interesse Außerdem gelte § 75 Einl ALR nach der Kabinettsorder nur für Vermögensschaden nicht aber für Schäden an Leben und Gesundheit wie den Impfschaden Die Ausdehnung des Aufopferungsanspruches auf Gesundheitsschaden entspreche zwar der Billigkeit und der Gesetzgeber habe diesem Gedanken für die Wehrdienstbeschädigung auch Rechnung getragen Das sei aber anders als beim Impfschaden durch Gesetz geschehen Eine weitere Ausdehnung dieses Rechtssatzes im Wege der Auslegung widerspreche der Tendenz des damaligen Gesetzgebers zu einer verstärkten Opferpflicht des einzelnen der gegenüber der Entschädigungsgedanke zurücktreten müsse (RGZ Bd 156 S 305 ff)

b) Die Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes

Diese Rechtsprechung hat der Bundesgerichtshof aufgegeben (BGHZ Bd 9 S 83) Er hat sich mit der angeführten Entscheidung des ehemaligen Reichsgerichts eingehend auseinandergesetzt und seine Entscheidung wie folgt begründet Daß die Impfung auf Gesetz beruhe und alle gleichmäßig treffe stehe dem Aufopferungsanspruch für Impfschäden nicht entgegen Das besondere eine Entschädigung rechtfertigende Opfer liege nicht in der Duldung der für alle gleichen Impfung sondern in dem vom Impfgesetz weder gewollten noch auch nur bewußt in Kauf genommenen Impfschaden Eine Beschränkung des Aufopferungsanspruches

3 Der Aufopferungsanspruch bei unvermeidbaren Impfschaden

Unbefriedigend war bis vor kurzem die Rechtslage fur die dritte Gruppe der Impfschaden die trotz Beobachtung aller Sorgfalt eintreten und die man also als unvermeidbare Fugung hinnehmen muß In ihrer rechtlichen Behandlung stehen sie denjenigen Fehlern der zweiten Gruppe gleich bei denen Verschulden nicht nachweisbar ist (vgl BGHZ Bd 9 S 83 ff)

Eine Entschadigung wird in diesen Fallen allgemein als recht und billig empfunden weil der Betroffene in Erfullung einer vom Staat geforderten Pflicht Schaden erlitten hat Die Moglichkeit trotz des Fehlens einer besonderen gesetzlichen Regelung zur Zuerkennung der als gerecht empfundenen Entschadigung zu kommen bieten die §§ 74 75 der Einleitung zum Allgemeinen Preußischen Landrecht von 1794 (Einl ALR) Nach diesen Bestimmungen sollen einzelne Rechte und Vorteile der Mitglieder des Staates den Rechten und Pflichten zur Forderung des gemeinschaftlichen Wohles nachstehen wenn zwischen beiden ein wirklicher Widerspruch eintritt Dagegen ist der Staat denjenigen welcher seine besonderen Rechte und Vorteile dem Wohl des gemeinen Wesens aufzuopfern genotigt wird zu entschadigen gehalten Dieser Rechtssatz der sogenannte Aufopferungsanspruch gilt heute gewohnheitsrechtlich in ganz Deutschland auch außerhalb des Geltungsbereichs des Preußischen Allgemeinen Landrechts (vgl z B BGHZ Bd 9 S 83)

a) Die Rechtsprechung des ehemaligen Reichsgerichts zum Aufopferungsanspruch

Das ehemalige Reichsgericht hat allerdings die Anwendbarkeit des Aufopferungsanspruchs auf den Impfschaden noch verneint und zwar mit folgender Begrundung Diese Bestimmungen betrafen nach der Allerhochsten Kabinettsorder vom 4 12 1831 (GS S 255) nicht Eingriffe auf Grund eines Gesetzes — die Impfung beruhe aber unmittelbar auf zwingender gesetzlicher Vorschrift. Die Impfung und nicht erst der Impfschaden sei der maßgebende Eingriff in die Rechte des einzelnen Die Impfpflicht sei aber fur alle gleich Sie werde durch einen zufallig eintretenden Gesundheitsschaden nicht nachtraglich zu einem besonderen Opfer fur die Allgemeinheit Auch widerstreite die Impfpflicht nicht den Interessen des einzelnen sondern liege auch in seinem eigenen Interesse Außerdem gelte § 75 Einl ALR nach der Kabinettsorder nur fur Vermogensschaden nicht aber fur Schaden an Leben und Gesundheit, wie den Impfschaden Die Ausdehnung des Aufopferungsanspruchs f Gesundheitsschaden entspreche zwar der Billigkeit und der Gesetzgeber habe diese n fur die Wehrdienstbeschadigung auch Rechnung getragen Das sei aber an Impfschaden durch Gesetz geschehen Eine weitere Ausdehnung dieses R Wege der Auslegung widerspreche der Tendenz des damaligen Gesetzgeber starkten Opferpflicht des einzelnen, der gegenuber der Entschadigungsgeda musse (RGZ Bd 156 S 305 ff)

b) Die Rechts[...] des Bundesgerichtshofes

Diese Rechtsprechung hat der Bu[...] of aufgegeben (BGHZ Bd sich mit der angefuhrten Entscheidu[...] gen Reichsgerichts eingel gesetzt und seine Entscheidung wie [...] Daß die Impfung und alle gleichmaßig treffe stehe dem [...] ich fur Impfschad Das besondere eine Entschadigung [...] Opfer liege nicht in fur alle gleichen Impfung sondern in [...] esetz weder gewo bewußt in Kauf genommenen Impfsc[...] ung des Auf

auf vermögenswerte Rechte folge weder aus den §§ 74 75 Einl ALR noch aus der Allerhöchsten Kabinettsorder vom 4 12 1831 die sich mit anderen als vermögenswerten Schaden gar nicht befasse Außerdem seien Leben und Gesundheit mindestens so schutzwürdig wie Vermögensrechte wie sich aus Art. 2 GG ergebe Ein Sonderopfer an Leben oder Gesundheit rechtfertige eine Entschädigung ebenso wie ein Sonderopfer an Eigentum für das die Entschädigungspflicht in Art 14 Abs 3 GG ausdrücklich bestimmt sei Ein Vorrang einer Opferpflicht des einzelnen gegenüber dem Entschädigungsgedanken könne im Rechtsstaat nicht mehr anerkannt werden. Die Opferpflicht des einzelnen nach § 74 Einl ALR und die Entschädigungspflicht der Gesamtheit nach § 75 Einl ALR gehörten zusammen Ein Schaden der dem einzelnen im Interesse der Allgemeinheit zugefügt werde müsse auch von dieser getragen werden Das Interesse des einzelnen an der Schutzimpfung trete an Bedeutung zurück hinter dem überwiegenden Interesse der Allgemeinheit die durch die Zwangsimpfung vor allgemeiner Seuchengefahr geschützt werde

Der *Grundsatzentscheidung des Bundesgerichtshofes* sind Rechtsprechung und Schrifttum durchweg gefolgt Man wird deshalb heute als geltenden Rechtssatz ansehen können daß *Impfschäden bei denen ein Verschulden nicht feststellbar ist nach dem in den §§ 74 75 Einl ALR ausgesprochenen Rechtsgedanken des Aufopferungsanspruches als Sonderopfer entschädigt* werden

Neuerdings ist vereinzelt die Frage aufgetaucht ob ein Aufopferungsanspruch auch bei einer freiwilligen aber staatlich dringend empfohlenen Impfung besteht Einige Gerichte (LG Berlin mit Urteil vom 14 3 1957 — 10 0 134 55 — und LG Oldenburg mit Urteil vom 27 10 1954 — 3 0 11/54) haben diese Fragen grundsätzlich bejaht wenn der Staat den einzelnen zwar nicht durch Gesetz, aber durch die eindringliche einen Gewissenszwang begründende Form der Aufforderung zu der Impfung genötigt hat § 75 Einl ALR setzt nämlich nicht voraus daß der einzelne zu dem Sonderopfer durch staatlichen Zwang im Rechtssinne z B durch ein Gesetz genötigt worden sei Auch der Bundesgerichtshof hat in einem solchen Falle kürzlich einen Aufopferungsanspruch zugebilligt (Urteil vom 18 3 1957 — III ZR — 212 55)

c) Der Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Schaden

Die Verfolgung des Aufopferungsanspruches ist für den Geschädigten leichter als die Verfolgung des Schadenersatzanspruches wegen Amtspflichtverletzung weil der Geschädigte weder Fehler noch Verschulden nachzuweisen braucht sondern nur noch den Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Schaden Erforderlich ist adäquater Kausalzusammenhang d h die Impfung muß conditio sine qua non für den Schaden sein und der Schadenseintritt darf bei aller Seltenheit doch nicht ganz außerhalb aller ärztlichen Erfahrung liegen (vgl BGHZ Bd 18 S 286) Die letzte Voraussetzung wird für die Encephalitis p v bejaht (vgl zum Beispiel BGHZ Bd 9 S 83) Das nordrhein westfälische Impfschadengesetz vom 10 2 1953 (NWGVBl S 166) erleichtert auch noch den Beweis des Kausalzusammenhanges indem es die *Wahrscheinlichkeit* ursächlichen Zusammenhanges zwischen Impfung und Schaden genügen läßt. Für die anderen Länder wird die Rechtsprechung nach den Grundsätzen über den Beweis des ersten Anscheins (prima facie Beweis) praktisch zu demselben Ergebnis kommen können, mindestens in den Fällen in denen außer der Impfung weitere mögliche Ursachen für den Schaden nicht erkennbar sind (vgl BGHZ Bd 18 S 286) Dann wird man annehmen müssen daß die Impfung bei gewöhnlichem Verlauf der Dinge für den eingetretenen Schaden ursächlich ist (vgl RGZ Bd 158 S 121 OLG Breslau in JW 1936 S 257)

d) Drittschaden

In Fortentwicklung des Satzes daß das Sonderopfer nicht in der Impfung sondern in dem Impfschaden liege und in entsprechender Anwendung des § 844 BGB hat der BGH den Aufopferungsanspruch auch den durch den Tod des Impflings mittelbar geschädigten Angehörigen zuerkannt (BGHZ Bd 18 S 286 dagegen Janssen in NJW 1956 S 778)

3 Der Aufopferungsanspruch bei unvermeidbaren Impfschaden

Unbefriedigend war bis vor kurzem die Rechtslage fur die dritte Gruppe der Impfschaden die trotz Beobachtung aller Sorgfalt eintreten und die man also als unvermeidbare Fugung hinnehmen muß In ihrer rechtlichen Behandlung stehen sie denjenigen Fehlern der zweiten Gruppe gleich bei denen Verschulden nicht nachweisbar ist (vgl BGHZ Bd 9 S 83 ff)

Eine Entschadigung wird in diesen Fallen allgemein als recht und billig empfunden weil der Betroffene in Erfullung einer vom Staat geforderten Pflicht Schaden erlitten hat Die Moglichkeit trotz des Fehlens einer besonderen gesetzlichen Regelung zur Zuerkennung der als gerecht empfundenen Entschadigung zu kommen bieten die §§ 74 75 der Einleitung zum Allgemeinen Preußischen Landrecht von 1794 (Einl ALR) Nach diesen Bestimmungen sollen einzelne Rechte und Vorteile der Mitglieder des Staates den Rechten und Pflichten zur Forderung des gemeinschaftlichen Wohles nachstehen wenn zwischen beiden ein wirklicher Widerspruch eintritt Dagegen ist der Staat denjenigen welcher seine besonderen Rechte und Vorteile dem Wohl des gemeinen Wesens aufzuopfern genotigt wird zu entschadigen gehalten Dieser Rechtssatz der sogenannte Aufopferungsanspruch gilt heute gewohnheitsrechtlich in ganz Deutschland auch außerhalb des Geltungsbereichs des Preußischen Allgemeinen Landrechts (vgl z B BGHZ Bd 9 S 83)

a) Die Rechtsprechung des ehemaligen Reichsgerichts zum Aufopferungsanspruch

Das ehemalige Reichsgericht hat allerdings die Anwendbarkeit des Aufopferungsanspruchs auf den Impfschaden noch verneint und zwar mit folgender Begrundung Diese Bestimmungen betrafen nach der Allerhochsten Kabinettsorder vom 4 12 1831 (GS S 255) nicht Eingriffe auf Grund eines Gesetzes — die Impfung beruhe aber unmittelbar auf zwingender gesetzlicher Vorschrift Die Impfung und nicht erst der Impfschaden sei der maßgebende Eingriff in die Rechte des einzelnen Die Impfpflicht sei aber fur alle gleich Sie werde durch einen zufallig eintretenden Gesundheitsschaden nicht nachtraglich zu einem besonderen Opfer fur die Allgemeinheit Auch widerstreite die Impfpflicht nicht den Interessen des einzelnen sondern liege auch in seinem eigenen Interesse Außerdem gelte § 75 Einl ALR nach der Kabinettsorder nur fur Vermogensschaden nicht aber fur Schaden an Leben und Gesundheit wie den Impfschaden Die Ausdehnung des Aufopferungsanspruches auf Gesundheitsschaden entspreche zwar der Billigkeit und der Gesetzgeber habe diesem Gedanken fur die Wehrdienstbeschadigung auch Rechnung getragen Das sei aber anders als beim Impfschaden durch Gesetz geschehen Eine weitere Ausdehnung dieses Rechtssatzes im Wege der Auslegung widerspreche der Tendenz des damaligen Gesetzgebers zu einer verstarkten Opferpflicht des einzelnen der gegenuber der Entschadigungsgedanke zurucktreten musse (RGZ Bd 156 S 305 ff)

b) Die Rechtsprechung des Bundesgerichtshofes

Diese Rechtsprechung hat der Bundesgerichtshof aufgegeben (BGHZ Bd 9 S 83) Er hat sich mit der angefuhrten *Entscheidung des ehemaligen Reichsgerichts eingehend auseinander*gesetzt und seine Entscheidung wie folgt begrundet Daß die Impfung auf Gesetz beruhe und alle gleichmaßig treffe stehe dem Aufopferungsanspruch fur Impfschaden nicht entgegen Das besondere eine Entschadigung rechtfertigende Opfer liege nicht in der Duldung der fur alle gleichen Impfung sondern in dem vom Impfgesetz weder gewollten noch auch nur bewußt in Kauf genommenen Impfschaden. Eine Beschrankung des Aufopferungsanspruches

geregelt ist. Das Gesetz bezeichnet in § 1 als Berechtigten jeden im Lande Nordrhein Westfalen durch eine gesetzlich vorgeschriebene Impfung Geschädigten als Verpflichteten das Land. Es kommt also zur Frage des Anspruchsverpflichteten unabhängig von BGHZ Bd 9 S 83 zu demselben Ergebnis wie der BGH § 1 Abs 2 spricht den selbstverständlichen Ausschluß regelmäßiger Begleiterscheinungen der Impfung von der Entschädigung ausdrücklich aus Hinsichtlich des Kausalzusammenhangs läßt das Gesetz Wahrscheinlichkeit genügen (§ 2) Die Nachprüfbarkeit erhält es durch die Begrenzung der Antragsfrist auf 6 Monate (§ 7)

Dem Umfange nach werden etwa die gleichen Schadensfolgen entschädigt für die auch nach dem Aufopferungsanspruch Entschädigung zu gewähren ist (§§ 3—6 s u S 42 43 Abs i) Der Höhe nach beschränkt es den Ersatz für Heilbehandlung auf Kassensätze (§ 4) und verweist wegen der übrigen Leistungen auf das Bundesversorgungsgesetz (§ 5 dazu s u S 46)

h) Impfschaden Vertriebener

Für Impfschäden die in den deutschen Ostgebieten jenseits der Oder Neiße Linie vor dem Übergang der Verwaltung an Polen bzw Rußland entstanden sind haftet z Z niemand Das Land Preußen, in dem die Schäden entstanden sind ist als Staat aufgelöst worden (Kontrollratsgesetz Nr 46 vom 25 2 1947 Amtsblatt des Kontrollrats S 262) Sein in der Bundesrepublik belegenes Vermögen ist zwar nach Art 135 GG teils auf den Bund teils auf die Länder übergegangen. Daraus konnte man aber gegenwärtig allenfalls den Übergang der im Bundesgebiet entstandenen Verbindlichkeiten des ehemaligen Landes Preußen folgern (vgl Holtkotten Bonner Kommentar Art 135 Bemerkung 6 b δ) Der BGH verneint auch dies Nach seiner Auffassung haften die Nachfolgeländer nicht einmal für solche ehemals preußische Verbindlichkeiten die mit ehemals preußischem jetzt auf die Nachfolgeländer übergegangenem Grundbesitz zusammenhängen (BGH vom 31 1 1955 NJW S 749 und S 759) Nach Artikel 135 Abs 5 GG soll die Rechtsnachfolge nach dem ehemaligen Lande Preußen durch ein Bundesgesetz geregelt werden Dieses Gesetz ist aber noch nicht ergangen

i) Die Höhe des Aufopferungsanspruchs

Der Höhe nach geht der Aufopferungsanspruch auf Ausgleich für das von dem einzelnen Aufgeopferte also auf Wertersatz für das Opfer (RGZ Bd 140 S 276 ff [288 90] BGHZ Bd 14 S 363 ff [366]) Er umfaßt die Kosten für Heilbehandlung und Pflege für eine durch den Schaden etwa erforderlich gewordene besondere Berufsausbildung unter Umständen eine Rente (vgl BGHZ Bd 18 S 286) beim Tode des Impflings auch Ersatz der Beerdigungskosten Entsprechende Leistungen gewährt auch § 3 des nordrhein westfälischen Impfschadengesetzes Ausgeschlossen sind beim Aufopferungsanspruch und auch nach dem nordrhein westfälischen Impfschadengesetz der Schmerzen geldanspruch (BGHZ Bd 20 S 61) und der Anspruch auf Ersatz etwa entgangenen Gewinns (RGZ Bd 140 S 276 ff [288 90] BGHZ Bd 14 S 363 ff [366]) Insoweit ist der Aufopferungsanspruch für den Geschädigten ungünstiger als der Amtshaftungsanspruch Dieser richtet sich nach bürgerlichem Recht (§ 839 BGB) das in § 252 BGB Ersatz des entgangenen Gewinns und in § 847 BGB Schmerzensgeld vorsieht. Beide Ansprüche können nebeneinander geltend gemacht werden

j) Verjährung und Ausschlußfrist

Der Aufopferungsanspruch verjährt in 30 Jahren (RGZ Bd 167 S 14 ff [27] BGHZ Bd 9 S 209) Das nordrhein westfälische Impfschadengesetz setzt für den Entschädigungsantrag eine Ausschlußfrist von sechs Monaten nach der Impfung (§ 7 Abs 2)

k) Der Rechtsweg

Für den Aufopferungsanspruch war bisher gewohnheitsrechtlich der Rechtsweg vor den Zivilgerichten gegeben (BGHZ Bd 9 S 83 Klinger Kommentar zur MRVO 165 2 Auflage § 22 Bemerkung D) Demgegenüber wird heute geltend gemacht, da der Aufopferungsanspruch dem öffentlichen Recht angehöre gehöre er nach § 22 Abs 1 MRVO 165 vor die Verwaltungsgerichte der Grund für seine frühere Zuweisung an die Zivilgerichte ei mit der Einführung der verwaltungsgerichtlichen Generalklausel entfallen (RGZ Bd 166 S 218 ff

e) Aufopferungsanspruch und Sozialversicherung

Ein Aufopferungsanspruch besteht nicht soweit die den Betroffenen entstandenen Nachteile durch bestimmungsmaßige Leistungen der Sozialversicherung ausgeglichen werden weil insoweit gar kein besonderes Opfer vorliegt (BGHZ Bd 20 S 81) Aus der Aufopferungsentschadigung scheiden also z B von vornherein alle die Falle aus deren Krankheitskosten die AOK getragen hat und in denen weitere Schaden nicht entstanden sind Ein Ubergang des Aufopferungsanspruchs auf die Versicherungstrager gemaß § 1542 RVO ist ebenfalls nicht moglich weil nicht entstanden (BGH vom 16 2 1956 NJW 1956 S 825)

f) Der Schuldner des Aufopferungsanspruches

Der Aufopferungsanspruch richtet sich gegen die durch das Opfer begunstigte Korperschaft (RGZ Bd 149 S 34 Bd 167 S 14 BGHZ Bd 11 S 248) Nach der Rechtsprechung des BGH ist dies beim Impfschaden das Land als Trager der allgemeinen Gesundheitsfursorge (BGHZ Bd 9 S 83 ff) Es sei nicht entscheidend fuhrt der BGH aus daß das Impfgesetz Bundesrecht sei sondern wer es vollziehe Sein Vollzug sei aber Aufgabe der Lander Dagegen wendet Janssen (NJW 1956 S 778 1821) ein wenn das Sonderopfer nicht in der Duldung der Impfung sondern im Impfschaden liege werde uberhaupt niemand begunstigt Was aber den Vollzug anlange so liege der auch nicht bei den Landern sondern bei den Landkreisen und kreisfreien Stadten

Der Begriff des Begunstigten stammt aus der Zeit als man nur eine Aufopferung von Vermogenswerten kannte die ja regelmaßig einem anderen zugute kommen mußte Ein Opfer an Gesundheit kommt naturlich niemandem zugute Man wird hier darauf abstellen mussen wem es zugute kommt daß der Geschadigte die Gefahr des Opfers auf sich genommen hat Bei der Pockenschutzimpfung kommt die Ubernahme dieses Risikos tatsachlich mindestens allen Einwohnern der Bundesrepublik zugute Horte man heute in Hamburg auf zu impfen so waren bei der engen wirtschaftlichen und verkehrsmaßigen Verflechtung nicht nur Schleswig Holstein und Niedersachsen gefahrdet sondern auch die suddeutschen Lander daruber hinaus naturlich auch Mitteldeutschland und das benachbarte Ausland das aber aus dem Kreise dieser Betrachtung ausscheidet Stellte man also auf den tatsachlich Begunstigten ab dann ware die Bundesrepublik ebenso ersatzpflichtig Da aber als tatsachlich begunstigt mehrere Gemeinschaften in Betracht kommen (Gemeinden, Kreise Lander Staaten) wird man diejenigen von ihnen fur ersatzpflichtig halten mussen denen die Seuchenbekampfung obliegt denen also durch die Ubernahme des Impfschadensrisikos die Erfullung einer Rechtspflicht ermoglicht oder erleichtert wird (vgl BGHZ Bd 11 S 248 Bd 13 S 371) Daß darin ein Vorteil liegt hat der Gesetzgeber z B in den §§ 81 Abs 1 S 2 153 Abs 2 der ersten Wasserverbandsordnung vom 3 9 1937 (RGBl I S 531) ausdrucklich ausgesprochen Nach dieser Bestimmung sind Vorteile von denen Zwangszuweisung und Beitragsleistung der Mitglieder eines Wasser und Bodenverbandes abhangen unter anderem die Erleichterung einer offentlich rechtlichen Rechtspflicht z B zur Unterhaltung eines Wasserlaufes Unter diesem Gesichtspunkt wird man als durch den Impfschaden „begunstigt die Korperschaft ansehen mussen der die Aufgabe der Seuchenbekampfung obliegt in deren rechtlichem Interesse also das Impfschadensrisiko ubernommen wird Das ist das Land weil ihm die Gesundheitsfursorge im allgemeinen und der Vollzug des Impfgesetzes im besonderen obliegt (Art. 83 GG §§ 6 9 18 Abs 2 Impfgesetz) Die Kreise erfullen mit ihrer Tatigkeit beim Vollzug des Impfgesetzes nicht eigene Aufgaben sondern Landesaufgaben im Wege der Auftragsverwaltung, uben also nicht eigene Verwaltung sondern mittelbare Landesverwaltung Sie kommen deshalb nicht als Begunstigte in Betracht Man wird hiernach der Rechtsprechung des BGH folgen mussen die das Land als den Schuldner des Impfschadensanspruches bezeichnet.

g) Das nordrhein westfalische Impfschadengesetz vom 10 2 1953 (NWGVBl S 166)

Das Land Nordrhein Westfalen hat die hier erorterte Rechtsprechung vorweggenommen indem es wenige Tage vor der angefuhrten Entscheidung des BGH selbst ein Gesetz uber die Entschadigung von Impfschaden erlassen hat Fur das Land Nordrhein Westfalen tritt dieses Gesetz an die Stelle des Aufopferungsanspruches der nach der Allerhochsten Kabinettsorder nur Anwendung findet, wo die Entschadigung nicht durch ein besonderes Gesetz

d) Zur Höhe des Aufopferungsanspruchs hatte die Rechtsprechung schon lange feste Grundsätze entwickelt (s. o. S. 39 Abs. 1). Darüber hinaus die Höhe des Anspruchs ein für allemal starr festzulegen, dürfte höchstens zu Unbilligkeiten gegen den Geschädigten führen. Auf Grund des Aufopferungsanspruchs wird angemesse Entschädigung geschuldet. Die Angemessenheit im Einzelfalle kann man aber nicht nach Regelsätzen beispielsweise der gesetzlichen Krankenversicherung bemessen, sondern nur nach den Verhältnissen des Geschädigten im Einzelfall. Zum Beispiel wäre es nicht vertretbar, die Erstattung einer ärztlich verordneten Arznei auch im Falle des Impfschadens davon abhängig zu machen, daß ihre Kosten den Kassensätzen entsprechen oder besonders anerkannt werden. Ebenso wird man die Angemessenheit einer Rente oder der Bestattungskosten nicht einfach nach den Sätzen der Sozialversicherung bemessen können, sondern nach den sozialen Verhältnissen des Geschädigten im Einzelfall beurteilen müssen, weil sein Anspruch nicht auf sozial gestaffelten Beiträgen, sondern auf einem Sonderopfer beruht. Insoweit würde eine gesetzliche Regelung dem betroffenen Staatsbürger eher schaden als nutzen.

e) Offen ist z. Z. noch die Frage, ob für den Aufopferungsanspruch der Rechtsweg vor den Zivilgerichten oder vor den Verwaltungsgerichten gegeben ist. Diese Frage bedarf aber nicht unbedingt gesetzlicher Regelung, sondern wird der Rechtsprechung überlassen bleiben können, zumal diese Frage nicht nur für den Aufopferungsanspruch z. Z. umstritten ist, sondern für alle öffentlich-rechtlichen Ansprüche, die gewohnheitsrechtlich bisher vor die Zivilgerichte gehörten, weil es bei Erlaß des Gerichtsverfassungsgesetzes im Jahre 1877 noch keine unabhängigen Verwaltungsgerichte gab.

Hiernach ist eine zwingende Notwendigkeit für eine gesetzliche Regelung der Impfschadensentschädigung nicht mehr ersichtlich, außer das Prozeßrisiko soll dem Geschädigten erspart bleiben und fiskalische Argumente zum Nutzen der Verwaltungsvereinfachung überwiegen.

C. ALLGEMEINES

Die Bevölkerung sollte durch intensive Belehrung über den Sinn und Wert der Schutzimpfungen aufgeklärt werden im Interesse einer möglichst zahlreichen freiwilligen Beteiligung. Da die Schutzimpfungen eine hervorragende volkswirtschaftliche Bedeutung besitzen und den Bestand des Volkes sichern helfen, erscheint es gerechtfertigt, daß ihre Finanzierung vornehmlich der Staat übernimmt, wenn auch nach allgemeiner Erfahrung die Kostenfrage sich nicht wesentlich auf die Impfbeteiligung auswirkt. Allgemein- und Individualschutz sind hierbei zu unterscheiden. Der Anwendungskreis der Schutzimpfungen sollte jeweils zum allgemeinen Nutzen mehr als 50% der Bevölkerung erfassen. Der Erfolg der Schutzimpfungen wäre am besten zu gewährleisten durch eine einheitliche Organisation unter Berücksichtigung von Impfplan, Registrierung und Impfpaß. *Die Schutzimpfungen müssen als wesentlicher Faktor vorbeugender Gesundheitspflege Bestandteil jeder vorausschauenden Gesundheitspolitik sein.*

insbesondere S 228) und die historische Zuweisung sogenannter Zivilprozeßsachen kraft Überlieferung damit erledigt (OVG Lüneburg vom 30 1 1957 — IV A 56 56 noch nicht rechtskräftig 6 Baumbach Kommentar zur ZPO Anmerkung B zu § 13 Gerichtsverfassungsgesetz Naumann „Die gesetzliche Abgrenzung der Kompetenz der Zivil und Verwaltungsgerichtsbarkeit" S 29) Die abschließende höchstrichterliche Entscheidung dieser Frage steht noch aus Da sich z Z sowohl die Zivil als auch die Verwaltungsgerichte für zuständig halten (positiver Kompetenzkonflikt) dürfte ein etwa geschädigter Staatsbürger bei der Entscheidung wo er seinen Aufopferungsanspruch geltend machen will einstweilen kein Risiko laufen

l) Der Streitwert

Der Streitwert einer Rentenklage aus Aufopferung bemißt sich da der künftige Wegfall beim Tode des Geschädigten gewiß dieser Zeitpunkt aber ungewiß ist gemäß § 9 ZPO nach dem 12½fachen Jahresbetrag der Rente nicht etwa nach den unter anderem für unerlaubte Handlungen geltenden Vorschriften in § 10 Gerichtskostengesetz (BGHZ Bd 7 S 335)

4 Notwendigkeit einer gesetzlichen Regelung?

Es fragt sich ob ein Impfschadengesetz noch erforderlich ist wie es Nordrhein Westfalen wenige Tage vor dem Grundsatzurteil des BGH erlassen hat das den Aufopferungsanspruch für Impfschäden bejahte

a) Die Anwendung des Aufopferungsanspruchs auf Impfschäden wird man heute als gesicherte Rechtsprechung anzusehen haben Der Bundesgerichtshof hat diese Praxis seit seiner grundsätzlichen Entscheidung in BGHZ Bd 9 S 83 durch weitere Urteile bestätigt (z B BGHZ Bd 18 S 286) Bedeutsamer Widerspruch hat sich weder in der Rechtsprechung noch im Schrifttum erhoben Den Aufopferungsanspruch für Impfschäden zu leugnen hätte also keinen Zweck mehr und wäre dem Ansehen des Staates abträglich Der Staat soll berechtigte Ansprüche seiner Bürger nicht unnütz bestreiten (Preußische Regierungsinstruktion vom 23 10 1817 [CS S 248] § 14 Abs 2) Die Weisung eines süddeutschen Landesministeriums aus dem August 1953 bei Impfschäden eine Anerkenntnis weder dem Grunde noch der Höhe nach abzugeben wird heute nicht mehr vertretbar sein soweit es sich um den Grund des Anspruches in tatsächlich feststehenden Impfschadensfällen handelt Wegen des Grundes des Anspruchs bedarf es also keines besonderen Gesetzes mehr

b) Auch nach der heutigen Rechtsprechung muß der Geschädigte den ursächlichen Zusammenhang zwischen Impfung und Schaden beweisen Nach § 2 des Nordrhein Westfälischen Impfschadengesetzes genügt dafür die Wahrscheinlichkeit des Kausalzusammenhanges Viel höhere Anforderungen wird die Rechtsprechung auch auf Grund der §§ 74 75 Einl ALR nicht stellen können und nach den Grundsätzen über den Beweis des ersten Anscheins auch nicht zu stellen brauchen Unüberwindbare Schwierigkeiten in der Frage des Kausalzusammenhanges bei Impfschäden sind nicht bekannt geworden Deshalb dürfte auch zu diesem Punkt eine gesetzliche Regelung nicht unbedingt erforderlich sein

c) Hinsichtlich des Anspruchsverpflichteten läßt die Rechtsprechung ein Schwanken nicht erkennen (vgl z B BGHZ Bd 9 S 83 Bd 18 S 286) Die oben angeführten Bedenken von Janssen gegen die Schadensersatzpflicht der Länder haben soweit ersichtlich in Rechtsprechung und Schrifttum keinen Anklang gefunden

ANHANG

Impfgesetz vom 8. April 1874 (RGBl. I S. 31)

§ 1. Der Impfung mit Schutzpocken soll unterzogen werden:
1. jedes Kind vor dem Ablaufe des auf sein Geburtsjahr folgenden Kalenderjahres, sofern es nicht nach ärztlichem Zeugnis (§ 10) die natürlichen Blattern überstanden hat;
2. jeder Zögling einer öffentlichen Lehranstalt oder einer Privatschule mit Ausnahme der Sonntags- und Abendschulen innerhalb des Jahres, in welchem der Zögling das zwölfte Lebensjahr zurücklegt, sofern er nicht nach ärztlichem Zeugnis in den letzten fünf Jahren die natürlichen Blattern überstanden hat oder mit Erfolg geimpft worden ist.

§ 2. Ein Impfpflichtiger (§ 1), welcher nach ärztlichem Zeugnis ohne Gefahr für sein Leben oder für seine Gesundheit nicht geimpft werden kann, ist binnen Jahresfrist nach Aufhören des diese Gefahr begründenden Zustandes der Impfung zu unterziehen.
Ob diese Gefahr noch fortbesteht, hat in zweifelhaften Fällen der zuständige Impfarzt (§ 6) endgültig zu entscheiden.

§ 3. Ist eine Impfung nach dem Urteil des Arztes (§ 5) erfolglos geblieben, so muß sie spätestens im nächsten Jahre und, falls sie auch dann erfolglos bleibt, im dritten Jahre wiederholt werden.
Die zuständige Behörde kann anordnen, daß die letzte Wiederholung der Impfung durch den Impfarzt (§ 6) vorgenommen werde.

§ 4. Ist die Impfung ohne gesetzlichen Grund (§§ 1, 2) unterblieben, so ist sie binnen einer von der zuständigen Behörde zu setzenden Frist nachzuholen.

§ 5. Jeder Impfling muß frühestens am sechsten, spätestens am achten Tage nach der Impfung dem impfenden Arzte vorgestellt werden.

§ 6. In jedem Bundesstaate werden Impfbezirke gebildet, deren jeder einem Impfarzt unterstellt wird.
Der Impfarzt nimmt in der Zeit vom Anfang Mai bis Ende September jeden Jahres an den vorher bekannt zu machenden Orten und Tagen für die Bewohner des Impfbezirks Impfungen unentgeltlich vor. Die Orte für die Vornahme der Impfungen sowie für die Vorstellung der Impflinge (§ 5) werden so gewählt, daß kein Ort des Bezirks von dem nächstgelegenen Impforte mehr als 5 km entfernt ist.

§ 7. Für jeden Impfbezirk wird vor Beginn der Impfzeit eine Liste der nach § 1 Ziffer 1 der Impfung unterliegenden Kinder von der zuständigen Behörde aufgestellt. Über die auf Grund des § 1 Ziffer 2 zur Impfung gelangenden Kinder haben die Vorsteher der betreffenden Lehranstalten eine Liste anzufertigen.
Die Impfärzte vermerken in den Listen, ob die Impfung mit oder ohne Erfolg vollzogen, oder ob und weshalb sie ganz oder vorläufig unterblieben ist.
Nach dem Schluß des Kalenderjahres sind die Listen der Behörde einzureichen.
Die Einrichtung der Listen wird durch den Bundesrat festgestellt.

§ 8. Außer den Impfärzten sind ausschließlich Ärzte befugt, Impfungen vorzunehmen.
Sie haben über die ausgeführten Impfungen in der im § 7 vorgeschriebenen Form Listen zu führen und dieselben am Jahresschluß der zuständigen Behörde vorzulegen.

§ 9. Die Landesregierungen haben nach näherer Anordnung dafür zu sorgen, daß eine angemessene Anzahl von Impfinstituten zur Beschaffung und Erzeugung von Schutzpockenlymphe eingerichtet werde.
Die Impfinstitute geben die Schutzpockenlymphe an die öffentlichen Impfärzte unentgeltlich ab und haben über Herkunft und Abgabe derselben Listen zu führen.
Die öffentlichen Impfärzte sind verpflichtet, auf Verlangen Schutzpockenlymphe, soweit ihr entbehrlicher Vorrat reicht, an andere Ärzte unentgeltlich abzugeben.

§ 10. Über jede Impfung wird nach Feststellung ihrer Wirkung (§ 5) von dem Arzte ein Impfschein ausgestellt. In dem Impfschein wird unter Angabe des Vor- und Zunamens

3. Abkürzungen

ALR	Preußisches Allgemeines Landrecht
AVO	Ausführungsverordnung zum Impfgesetz vom 22. 1. 1940 (RGBl. I S. 214)
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGBL	Bundesgesetzblatt
BGH	Bundesgerichtshof
BGHZ	Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Zivilsachen
BVerfG	Bundesverfassungsgericht
BVG	Bundesverwaltungsgericht
DBG	Deutsches Beamtengesetz vom 26. 1. 1937 (RGBl. I S. 39)
Durchführungserlaß	Runderlaß des ehem. Reichsministers des Innern zur Durchführung des Impfgesetzes vom 19. 4. 1940 (RMBl. i. V. Sp. 835)
DVBl	Deutsches Verwaltungsblatt
DVO	3. Durchführungsverordnung zum Gesetz über die Vereinheitlichung des Gesundheitswesens vom 30. 3. 1935 (RMBl. S. 327)
GG	Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland
GMBl	Gemeinsames Ministerialblatt (Bund)
GS	Preußische Gesetzsammlung
MRVO 165	Verordnung Nr. 165 der britischen Militärregierung über die Verwaltungsgerichtsbarkeit in der britischen Zone (Amtsbl. d. Mil. Reg. 1948 S. 799)
NGVBl	Niedersächsisches Gesetz- und Verordnungsblatt
NJW	Neue Juristische Wochenschrift
NWGVBl	Nordrhein-Westfälisches Gesetz- und Verordnungsblatt
OLG	Oberlandesgericht
OVG	Oberverwaltungsgericht
PVG	Preußisches Polizeiverwaltungsgesetz vom 1. 6. 1931 (GS. S. 77)
RGBl	Reichsgesetzblatt
RGZ	Entscheidungen des Reichsgerichts in Zivilsachen
Richtlinien	Richtlinien für die Abhaltung von Impf- und Nachschauterminen. Anlage 3 zum Durchführungserlaß
RMBl	Reichsministerialblatt. Zentralblatt für das Deutsche Reich, herausgegeben im Reichsministerium des Innern (bis 1935)
RMBl. i. V.	Ministerialblatt des Reichs- und Preußischen Ministeriums des Innern (ab 1936 an Stelle des Ministerialblatts für die preußische innere Verwaltung [MBl. i. V.] und des RMBl.)
SOG	Niedersächsisches Gesetz über die öffentliche Sicherheit und Ordnung vom 21. 3. 1951 (NGVBl. S. 79)
StGB	Strafgesetzbuch für das Deutsche Reich
Vereinheitlichungsgesetz	*Gesetz über die Vereinheitlichung des Gesundheitswesens vom 3. 7. 1934 (RGBl. I S. 531)*

Schrifttum

1. Müller-Reiner: Medizinische Mikrobiologie, S. 403. J. F. Lehmanns Verlag, München-Berlin 1950.
2. Hamann: Das Grundgesetz, Kommentar 1956.
3. Klose: Impfschutz als Aufgabe und Forderung der öffentlichen Gesundheitspflege. H. 2 Schriftenreihe aus dem Gebiet des öffentlichen Gesundheitswesens. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.
4. von Mangold-Klein: Das Bonner Grundgesetz, Kommentar, 2. Auflage 1955.
5. Neumann / Nipperdey / Scheuner: Die Grundrechte, Bd. 2, 1954.
6. Bachoff: Süddtsch. Juristenzeitung S. 377, 1949.

worden, daß die durch den ehemaligen Reichsminister des Innern veröffentlichten Richtlinien zur aktiven Diphtherie-Schutzimpfung in dieser Hinsicht nicht mehr dem heutigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen. Ein Teil der erörterten Gefahren und gegen die Richtlinien erhobenen Bedenken wird bei der Verwendung von Spezialspritzen, die den beim Kanülenwechsel entstehenden Sog nach dem Spritzeninnern (Hughes scher Absetzfehler) ausschließen, vermieden.

Mit der Frage, welche Anforderungen in Abänderung des Runderlasses des ehemaligen Reichsministers des Innern zur Sterilisation von Spritzen, Hohlnadeln und anderen bei Impfungen verwendeten Instrumenten für notwendig erachtet werden, damit sie zur Vermeidung von Infektionen dem derzeitigen Stande der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen, hat sich am 28. 2. 1955 die Vollversammlung des Bundesgesundheitsrates befaßt. Auf Grund des Votums des Bundesgesundheitsrates und nach dem Ergebnis der vom Bundesgesundheitsrat zusätzlich empfohlenen und vom Bundesgesundheitsamt inzwischen durchgeführten Untersuchungen zu der Frage, ob Spritzen, die vorher zu Tuberkulin-Injektionen benutzt wurden, noch für andere Einspritzungen verwendbar sind, habe ich die nachstehend abgedruckten Richtlinien für die Ausführung von Injektionsimpfungen sowie zur Sterilisation von Spritzen, Hohlnadeln usw. bei Reihenimpfungen und bei der Blutentnahme aufgestellt.

Die Absätze 6—8 in Abschnitt 3 „Ausführung der Impfung" der Richtlinien des ehemaligen Reichsministers des Innern zur aktiven Diphtherie-Schutzimpfung in der Fassung des Runderlasses vom 4. 6. 1942 — IV g 1161/42 — 5625 — (MBliV. S. 1243 — Reichsgesundheitsblatt S. 560) sind überholt.

Richtlinien für die Ausführung von Injektionsimpfungen sowie zur Sterilisierung von Spritzen, Hohlnadeln usw. bei Reihenimpfungen und bei der Blutentnahme

I

(1) Die *Vorbereitung einer Injektionsimpfung* entspricht der Vorbereitung einer aseptischen Operation. Die Impfung ist daher unter Beachtung aller Vorsichtsmaßnahmen durchzuführen.

(2) Die Impfärzte und das Hilfspersonal sollen vor Beginn und zwischen den Impfungen die Hände in der für die ärztliche Praxis üblichen Weise mit warmem Wasser, Seife und Bürste waschen. Im Anschluß daran ist die *Desinfektion der Hände* mit 80%igem Äthyl- oder 60%igem n-Propylalkohol oder mit einem der „staatlich geprüften" Händedesinfektionsmittel vorzunehmen.

(3) Die *Impfstelle* ist durch Abreiben mit einem Wattebausch, der mit Jodtinktur oder 80%igem Äthylalkohol getränkt ist, zu desinfizieren. Das Desinfektionsmittel soll mindestens 1 Minute auf die Haut einwirken.

(4) Für jeden Impfling sind eine sterile *Kanüle* von mindestens 3,2 cm Länge und eine sterile Spritze zu benutzen. Falls dies nicht möglich ist, darf die Spritze nur einmal mit Impfstoff gefüllt werden. Die Kanüle ist dann beim Auswechseln nach unten abzuziehen. Wenn nach dem Einstich der Kanüle Blut in das Spritzeninnere gelangt, muß die Spritze vor ihrer Wiederverwendung gründlich gereinigt und sterilisiert werden. Die Kanüle darf nur mit steriler Pinzette oder Kornzange niemals mit der Hand, auf den Spritzenkonus gesetzt werden.

(5) Spezialspritzen, die den beim Kanülenwechsel entstehenden Sog nach dem Spritzeninnern (Hughes scher Absetzfehler) ausschließen, können zur Impfung beliebig vieler Personen benutzt werden.

II

(1) Der Sterilisation des Impfbestecks vor dem Impftermin soll eine *Funktionsprüfung der Spritzen* vorangehen, bei der destilliertes Wasser aufgesaugt und ausgespritzt wird. Die Spritzen sind dann zu zerlegen, die Mandrins aus den Kanülen zu entfernen und mitsamt Pinzetten oder Kornzangen im Autoklaven oder Heißluftsterilisator zu sterilisieren. Bei

des Impflings sowie des Jahres und Tages seiner Geburt bescheinigt, entweder daß durch die Impfung der gesetzlichen Pflicht genügt ist, oder daß die Impfung im nächsten Jahre wiederholt werden muß.

In den ärztlichen Zeugnissen, durch welche die gänzliche oder vorläufige Befreiung von der Impfung (§§ 1, 2) nachgewiesen werden soll, wird, unter der für den Impfschein vorgeschriebenen Bezeichnung der Person, bescheinigt, aus welchem Grunde und auf wie lange die Impfung unterbleiben darf.

§ 11 Der Bundesrat bestimmt das für die vorgedachten Bescheinigungen (§ 10) anzuwendende Formular.

Die erste Ausstellung der Bescheinigungen erfolgt stempel- und gebührenfrei.

§ 12 Eltern, Pflegeeltern und Vormünder sind gehalten, auf amtliches Erfordern mittels der vorgeschriebenen Bescheinigungen (§ 10) den Nachweis zu führen, daß die Impfung ihrer Kinder und Pflegebefohlenen erfolgt oder aus einem gesetzlichen Grunde unterblieben ist.

§ 13 Die Vorsteher derjenigen Schulanstalten, deren Zöglinge dem Impfzwange unterliegen (§ 1 Ziffer 2), haben bei der Aufnahme von Schülern durch Einfordern der vorgeschriebenen Bescheinigung festzustellen, ob die gesetzliche Impfung erfolgt ist.

Sie haben dafür zu sorgen, daß Zöglinge, welche während des Besuches der Anstalt nach § 1 Ziffer 2 impfpflichtig werden, dieser Verpflichtung genügen.

Ist eine Impfung ohne gesetzlichen Grund unterblieben, so haben sie auf deren Nachholung zu dringen.

Sie sind verpflichtet, vier Wochen vor Schluß des Schuljahres der zuständigen Behörde ein Verzeichnis derjenigen Schüler vorzulegen, für welche der Nachweis der Impfung nicht erbracht ist.

§ 14 Eltern, Pflegeeltern und Vormünder, welche den nach § 12 ihnen obliegenden Nachweis zu führen unterlassen, werden mit einer Geldstrafe bis zu 20 DM bestraft.

Eltern, Pflegeeltern und Vormünder, deren Kinder und Pflegebefohlene ohne gesetzlichen Grund und trotz erfolgter amtlicher Aufforderung der Impfung oder der ihr folgenden Gestellung (§ 5) entzogen geblieben sind, werden mit Geldstrafe bis zu 50 DM oder mit Haft bis zu drei Tagen bestraft.

§ 15 Ärzte und Schulvorsteher, welche den durch § 8 Abs. 2, § 7 und durch § 13 ihnen auferlegten Verpflichtungen nicht nachkommen, werden mit Geldstrafe bis zu 150 DM bestraft.

§ 16 Wer unbefugterweise (§ 8) Impfungen vornimmt, wird mit Geldstrafe bis zu einhundertfünfzig DM oder mit Haft bis zu vierzehn Tagen bestraft.

§ 17 Wer bei der Ausführung einer Impfung fahrlässig handelt, wird mit Geldstrafe bis zu 500 DM oder mit Gefängnis bis zu drei Monaten bestraft, sofern nicht nach dem Strafgesetzbuch eine härtere Strafe eintritt.

§ 18 Die Vorschriften dieses Gesetzes treten mit dem 1. April 1875 in Kraft.

Die einzelnen Bundesstaaten werden die zur Ausführung erforderlichen Bestimmungen treffen.

Die in den einzelnen Bundesstaaten bestehenden Bestimmungen über Zwangsimpfungen bei dem Ausbruch einer Pocken-Epidemie werden durch dieses Gesetz nicht berührt.

Ausführung von Injektionsimpfungen sowie Sterilisation von Spritzen, Hohlnadeln usw. bei Reihenimpfungen und bei der Blutentnahme

Der Herr *Bundesminister des Innern* hat zu der Frage der Ausführung von Injektionsimpfungen sowie der Sterilisation von Spritzen, Hohlnadeln usw. bei Reihenimpfungen und bei der Blutentnahme in einem Rundschreiben an die obersten Gesundheitsbehörden der Länder vom 22. 5. 1956 — 4227 — 2024 I/56 — wie folgt Stellung genommen:

In den letzten Jahren ist wiederholt die Gefahr einer Übertragung von Krankheitserregern durch Spritzen, Kanülen und andere ärztliche Instrumente bei der Ausführung von Impfungen, bei Blutentnahme usw. erörtert worden. Dabei ist auch darauf hingewiesen

Sachregister

der Sterilisation sollen die Spritzen, Kanülen, Pinzetten oder Kornzangen in Behältnissen untergebracht werden, die den Sterilisationsprozeß nicht nennenswert beeinträchtigen und bis zum Impftermin Sterilität gewährleisten.

(2) Für die *Sterilisation* des Impfbestecks werden folgende Verfahren empfohlen:

1. *Dampfsterilisation im Autoklaven* (Kleinsterilisatoren, Drucktöpfe).
   Bei Geräten mit einem Betriebsdruck von 1 atü gleich 120° C soll die Sterilisierzeit 20 Min., bei einem Betriebsdruck von 2 atü = 134° C 10 Min. betragen.
2. *Heißluftsterilisation* bei 180° C, die zweckmäßig in Geräten mit Luftumwälzung vorgenommen wird, um eine gleichmäßige Wärmeverteilung im Sterilisierraum und eine schnellere Durchwärmung des Sterilisiergutes zu erzielen. Die Sterilisierzeit in Heißluft soll 30 Min. betragen, gerechnet vom Zeitpunkt, zu dem die Spritzen und Kanülen die Sterilisiertemperatur von 180° C angenommen haben. Spritzen, die der Heißluftsterilisation unterworfen werden, müssen schwer schmelzbare Dichtungen besitzen (Vermerk auf der Spritze: 200° C).

Als Notmaßnahme kann eine *Sterilisation durch Auskochen* in einer wäßrigen Lösung, die 0,5—1 % Formalin und 0,5 % Natriumnitrit enthält, während 30 Min. durchgeführt werden. Reste der Kochflüssigkeit im Spritzeninnern sind durch mehrmaliges *Hin-* und Herbewegen des Kolbens zu entfernen.

III

Nach Gebrauch sind die Spritzen und Kanülen durch wiederholtes Aufziehen von lauwarmem destilliertem Wasser und Ausspritzen des Wassers zu spülen. Die Spritzen sind dann zu zerlegen und die Einzelteile mit einem sauberen Leinentuch gründlich zu reinigen. (Beim Ankauf von Spritzen sind Modelle vorzuziehen, die einer Reinigung in möglichst vielen Teilen zugänglich sind.) Nach sorgfältigem Trocknen sind die zerlegten Spritzen wieder zusammenzusetzen, die Kanülen mit einem Mandrin zu versehen und bis zur Sterilisation vor dem nächsten Impftermin in einem staubdichten Behältnis aufzubewahren.

IV

(1) Spritzen, die nach einer Tuberkulin-Füllung *einer* gründlichen Reinigung mit destilliertem Wasser und einem Sterilisationsverfahren mit Dampf oder *Heißluft* unterworfen wurden, können auch für andere Injektionen verwendet werden.

(2) Zu Pockenimpfungen oder Blutentnahmen sollen ausglühbare *Lanzetten* mit Platin-Iridiumspitzen verwendet werden. Stehen diese nicht zur Verfügung, so sind die Lanzetten bzw. Nadeln wie unter Abschnitt II Abs. 2 beschrieben zu sterilisieren.